

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

55

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Meyer, Gérard ZEITOUN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux de la Circonscription Sanitaire de Paris

Né le 31 Octobre 1941 à Tunis

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE COMPARATIVE DE LA SECRETION
GASTRIQUE CHEZ L'ETHYLIQUE INSUFFISANT
HÉPATIQUE APRÈS INGESTION D'HISTIDINE
ET APRÈS INGESTION D'ARGININE

(A propos de 28 observations)

Président : Monsieur A. CORNET (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1969

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Meyer, Gérard ZEITOUN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux de la
Circonscription sanitaire de Paris

Né le 31 octobre 1941 à TUNIS

--

Présentée et soutenue publiquement le

--

ETUDE COMPARATIVE DE LA SECRETION GASTRIQUE

CHEZ L'ETHYLIQUE INSUFFISANT HEPATIQUE

APRES INGESTION D'HISTIDINE

ET APRES INGESTION D'ARGININE

(A propos de 28 observations)

--

Président : Monsieur A. CORNET (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS - 6ème

1969



A mon épouse

En témoignage de mon amour

A mon fils Marc-Auguste

A ma mère

Dont les sacrifices m'ont permis
d'aboutir au but fixé

Que cette thèse soit sa récompense
et le témoignage de toute ma
tendresse

A la mémoire de mon père

A la mémoire de mon beau-père

A ma belle-mère

A mes frères et soeur

A toute ma famille

A mes amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur A. CORNET

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Qui a bien voulu nous faire le
très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

En hommage de notre très res-
pectueuse reconnaissance

A Monsieur le Docteur A. MOLINIER

Ancien Professeur Agrégé du Val de Grâce

Médecin-chef de l'Hôpital de Rambouillet

Qui nous a suggéré le sujet
de cette thèse et nous a
accordé son aide et ses
précieux conseils

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

STAGIAIRE :

Monsieur le Professeur PATEL

Monsieur le Professeur REDON

Monsieur le Professeur BROUET

Monsieur le Professeur HAMBURGER

Monsieur le Professeur TURPIN

EXTERNAT :

Monsieur le Professeur LANCE

Monsieur le Professeur MIALLET

Monsieur le Professeur BOURGEOIS

Monsieur le Professeur J.J. WELTI

Monsieur le Professeur COURY

Monsieur le Professeur MOREAU

Monsieur le Professeur MUGNIER

INTERNAT

Monsieur le Docteur MOLINIER

Monsieur le Docteur THERON

En témoignage de notre
reconnaissance pour leur
enseignement

A tout le personnel médical du
Service de Médecine et du Laboratoire
de l'Hôpital de Rambouillet

Qui nous a apporté une aide
désintéressée pour la
réalisation de notre thèse

Nous lui exprimons notre
reconnaissance et nos
remerciements les plus
sincères

ETUDE COMPARATIVE DE LA SECRETION GASTRIQUE
CHEZ L'ETHYLIQUE INSUFFISANT HEPATIQUE
APRES INGESTION D'HISTIDINE
ET APRES INGESTION D'ARGININE
(A propos de 28 observations)

-:-

INTRODUCTION

-:-

Signalée par de nombreux auteurs, constatée par la plupart des gastro-entérologues, l'association cirrrose - ulcère de l'estomac pose des problèmes quotidiens dont les moindres ne sont pas ceux du diagnostic lorsque survient une hématomatose chez un éthylique, ni ceux de thérapeutique lorsqu'il s'agit de discuter le bien-fondé de la corticothérapie.

Mais il est aussi un problème pathogénique. Si la fréquence de la conjonction des deux maladies paraît dépasser les limites d'une simple coïncidence, encore faut-il essayer de préciser les liens qui relient l'une à l'autre, les mécanismes intimes qui de la cirrrose conduisent à l'ulcère.

Pour résoudre ces divers problèmes, les hypothèses de travail sont très nombreuses et l'on peut invoquer, mais il reste à les prouver, divers facteurs cellulaires, enzymatiques, biochimiques, biophysiques.

Or connaissant le rôle inducteur de l'histamine dans la sécrétion acide de l'estomac, le rôle de l'acidité gastrique dans la genèse de l'ulcère d'autre part, nous nous sommes demandés si l'histamine (provenant éventuellement de l'histidine exogène qui en est un des précurseurs) non dégradée par le foie malade, ne représentait pas le meilleur intermédiaire

entre la cirrhose et l'ulcère en provoquant précisément cette hypersécrétion chlorydro-peptique en partie coupable.

Dans cette perspective, nous avons essayé de vérifier le bien-fondé de cette hypothèse en étudiant le chimisme gastrique de divers éthyliques aux fonctions hépatiques plus ou moins altérées après absorption d'histidine, mais aussi pour nous permettre une comparaison, après absorption d'Arginine.

Notre expérimentation, malgré l'effort qu'elle nous a imposé, reste très incomplète et sujette à certaines critiques que nous évoquerons. Mais n'en est-il pas ainsi la plupart du temps dans le domaine biologique avant d'en arriver à plus de clarté et à des conclusions exactes ? Aussi pensons-nous pouvoir apporter les résultats bruts et les déductions que nous ont suggéré nos dosages et nos observations cliniques.

Ceci nous oblige :

- à rappeler dans un premier temps les notions de base de la sécrétion gastrique
- à évoquer les travaux antérieurs sur la sécrétion gastrique de l'éthylique et de l'insuffisant hépatique
- à présenter ensuite les conditions détaillées de notre expérimentation
- à analyser et à discuter enfin les résultats.

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE SECRETOIRE GASTRIQUE

- :-

Si l'étude de l'acidité dans un liquide retiré par tubage est un examen ancien, il faut bien reconnaître que le chimisme gastrique fut délaissé pendant près de vingt ans par la plupart des gastro-entérologues français qui ne lui accordaient plus qu'un intérêt historique.

Les résultats contradictoires que l'on peut recueillir dans les traités et la littérature médicale d'il y a 15 ans avaient jeté le discrédit sur la méthode et justifié son abandon. La diversité et l'imprécision des méthodes utilisées rendaient l'interprétation des résultats illusoires et furent responsables d'une grande confusion (1).

Cependant, à l'étranger, et plus particulièrement dans les pays anglo-saxons, le chimisme ne fut jamais délaissé.

En France, c'est aux remarquables travaux effectués par LAMBLING et par ses élèves depuis plus de 30 ans que l'on doit de voir l'étude de la sécrétion gastrique actuellement réhabilitée en clinique.

Les progrès importants effectués portent : (2)

- . sur une meilleure connaissance des constituants et de leur relation
- . sur une meilleure connaissance des mécanismes de régulation (surtout grâce à l'isolement de la gastrine).

De même à l'échelon cellulaire, les mécanismes de formation de l'HCl et des constituants organiques ont été précisés, mais il demeure de nombreuses incertitudes.

COMPOSITION ELEMENTAIRE DE LA SECRETION GASTRIQUE et ORIGINE CELLULAIRE DES PRINCIPAUX ELEMENTS

1 - CONSTITUANTS/MINERAUX

a - Volume du suc gastrique

A jeun il est égal à 80 cc par heure. Pendant les 12 heures nocturnes on retire environ 500 cc.

Mais la présence de la soude entraîne par elle-même une stimulation mécanique ; et l'aspiration de la sécrétion modifie peut-être le mécanisme antral de la régulation.

b - L'acide chlorhydrique est sécrété sous forme d'une solution aqueuse par les cellules bordantes ou pariétales qui siègent exclusivement au niveau du Fondus.

Il peut atteindre une concentration maximale de 143 mEq/l pour LAMBLING et BERNIER, de 160 mEq/l pour FISCHER et HUNT. Il existe une corrélation positive linéaire entre le volume excrété et l'acidité.

Mais la majorité des sucs gastriques est moins acide. Certains ne contiennent pas d'acidité libre. L'acide chlorhydrique existe en effet dans l'estomac sous deux formes :
acidité libre
acidité combinée avec les muco protéines pour donner du chlorhydrate de mucine.

c - L'Ion Bicarbonate existe seulement dans les liquides achlorhydriques et à des concentrations variant de 1 à 20 mEq/l.

Avec le KCl il provient des cellules à mucus de l'épithélium de surface, des cellules mucoïdes des glandes fundiques, peut être des cellules à pepsine, mais aussi par exsudation du liquide interstitiel.

d - Les chlorures totaux

e - Les cations

Il existe une corrélation positive linéaire entre débit acide et débit des chlorures totaux, négative linéaire entre la concentration en ion H^+ et Na^+ .

2 - FERMENTS PROTEOLYTIQUES ou PROTEASES

a - Quatre protéases acides ont été séparés dans les sucs gastriques normaux (3).

Schématiquement il existerait une augmentation des protéases dans les hyperchlorhydries et une diminution dans les hypochlorhydries. Dans les achlorhydries il existe des protéases dont les propriétés électrophorétiques et immunologiques sont celles des pro-enzymes (Pepsinogène).

Le Pepsinogène est élaboré et stocké par les cellules principales plus nombreuses que les cellules bordantes et comme celles-ci, situées presque exclusivement dans la région fundique.

Le maximum d'activité de la pepsine (qui provient de l'activation du pepsinogène) se situe autour d'un pH = 1,6. Certains ont remarqué un autre pic d'activité autour d'un pH = 4,7.

Les techniques de dosage de la Pepsine sont toutes basées sur le même principe : digestion d'un substrat par les enzymes du suc gastrique, séparation puis détermination des produits provenant de cette digestion. Habituellement les résultats sont exprimés en γ de Tyrosine libérée par ml de suc gastrique. On peut mesurer aussi le nombre de mm de blanc d'oeuf coagulé qui sont digérés en 24 h par du suc gastrique ramené au pH optimal d'action de la pepsine. (normalement 12 à 13 mm en tube de Mett).

b - La PRESURE qui entraîne la coagulation du lait en caséine, celui-ci digéré ensuite par la pepsine.

c - Le MUCUS GASTRIQUE

D'après GLASS il existe deux fractions principales :

- le mucus visible, sécrété par les cellules muqueuses formant des flocons blanchâtres
- le mucus dissous constitué de trois fractions:
 - . mucus soluble
 - . muco-protéases dissoutes provenant des cellules de l'épithélium de surface
 - . muco-protéines glandulaires provenant des cellules mucoïdes des collets des glandes fundiques, de composition relativement constante.

D'après De GRAEF seul le mucus visible a nom de mucus gastrique. Le mucus soluble étant un mélange hétérogène des éléments d'origine cellulaire gastriques différents comme pepsine et protéines sériques.

Du point de vue biochimique :

les muco-protéines gastriques sont des macromolécules protéiques à groupement glucidique. Aucune n'a pu être isolée à l'état de pureté. On en distingue trois groupes :

1. glyco protéines neutres ou Fucomucines
2. glyco protéines acides ou Sialoprotéines (possédant l'activité antigénique AB ou H chez les sujets sécréteurs)
3. muco polysaccharides acides : glyco protéines ayant pour radical prosthétique l'acide mucoïdique sulfurique. Il en existe très peu dans le suc gastrique humain.

Par contre on trouve des polysaccharides acides (héparine et chondroïtine sulfate) doués d'un certain pouvoir anti-peptique et dont l'origine cellulaire est discutée.

- 3 - Les AUTRES ELEMENTS sont constitués par
- . le facteur intrinsèque
 - . le facteur de liaison de la Vitamine B₁₂ le rendant non dialysable
 - . des protides provenant
du plasma sanguin
de la lyse des cellules desquamées
de la contamination du suc gastrique par la salive et le suc duodénal.

REGULATION de l'ACIDITE FINALE

Les mécanismes intimes qui concourent à la régulation de l'acidité finale sont encore controversés.

Pour ROSEMAN la cellule bordante élabore l'HCl à des concentrations variant selon l'intensité de la stimulation.

Pour PAVLOV-HOLLANDER l'acidité finale est le résultat du mélange des composants acides et alcalins.

Cette hypothèse a été étayée par les travaux de LAMBLING et BERNIER et acceptée par la majorité des auteurs.

La valeur moyenne du composant acide est de 143 mEq/l, celle du composant alcalin qui vient diluer et neutraliser plus ou moins cette sécrétion acide est de 40 mEq/l.

Pour THEORELL, IRHS et OBSUK, la régulation secondaire serait assurée par une diffusion rétrograde des ions H^+ à travers la paroi vers des espaces vasculaires. Ils seraient échangés contre un ion Na^+ .

Toutes ces théories, pour si séduisantes qu'elles sont, n'éclairent pas les processus intimes de la régulation. Toutes sont plus ou moins sujettes à critiques.

CONTROLE de la SECRETION GASTRIQUE

de la SECRETION ACIDE et PEPTIQUE

A - Les Pneumogastriques

Ils ont un rôle essentiel. Ce sont les premiers à intervenir sous l'influence des stimulés sensoriels (gestatifs, olfactifs, visuels).

Ils agissent sur les cellules bordantes et les cellules principales pour certains directement pour d'autres par libération d'Histamine endogène (4) et sur les cellules antrales productrices de gastrine.

Il existe donc une étroite interpénétration du mécanisme vagal et antral.

B - La Gastrine

dont la structure chimique et les activités physiologiques ont été pour la plus grande part élucidées récemment. EDKINS, le premier en 1906, en suggéra l'existence.

Elle est sécrétée par des cellules non encore localisées de l'antra situées probablement dans la partie la plus profonde de la muqueuse antrale en relation intime avec le plexus de Meisner.

Isolée par GREGORY et TRACY il s'agit d'un Hepta decapeptide dont le groupe terminal tétrapeptide portant la fonction amide semble l'élément biologique essentiel.

Elle a pu être synthétisée en même temps qu'une série de peptides de composition assez proche déjà utilisée pour l'étude fonctionnelle gastrique.

Ses actions physiologiques sont multiples :

a - Stimulation de la sécrétion acide de l'estomac active à des doses de l'ordre du gamma. 500 fois plus active que l'histamine molécule par molécule. La stimulation gastrinique maximale provoque chez l'homme une réponse sécrétoire supérieure à celle de la stimulation maximale à l'histamine.

b - Stimulation de la sécrétion peptique : faible par rapport à la stimulation de la sécrétion acide.

c - Stimulation du tonus et de la motricité gastro-intestinale et de la sécrétion du facteur intrinsèque.

d - Comme le X, elle sensibilise les cellules fundiques aux autres stimulés.

FACTEURS CONTROLANT LA LIBERATION DE LA GASTRINE:

Les stimulants sont :

- mécaniques : distension de l'antra par le bol alimentaire

- chimiques : sécrétagogues alimentaires dont les plus actifs sont :
 - . les protéines
 - . l'alcool éthylique
 - . l'alcalinité
- nerveux : les X qui interviennent pour 50 p.cent de la sécrétion gastrinique totale.

Les mécanismes limitatifs sont représentés :
- essentiellement par l'acidification de la région antrale. Il y a inhibition de la sécrétion gastrinique a $\text{pH} \leq 2$. (Le tubage, en aspirant le suc gastrique empêche peut-être ce mécanisme limitatif).

Par ailleurs l'atropine inhibe fortement la stimulation gastrinique (mais elle n'inhibe pas la stimulation histaminique).

C - L'Histamine

Quoique certains lui déniaient toute participation physiologique (5), l'histamine représente un des plus puissants stimuli de la sécrétion gastrique acide (6) (7).

L'histamine existe en grande quantité dans la région fundique et l'histaminase est absente de la muqueuse gastrique.

Mais le mécanisme final de l'excitation des cellules fundiques est discuté faisant intervenir tour à tour l'histamine, la gastrine, l'acétyl choline.

En 1965 le symposium consacré à ce sujet retenait encore l'histamine.

Des travaux ont montré que l'administration d'histamine est responsable de la provocation ou de la prolongation des ulcères gastro-duodénaux (8) (9).

D - Rôle de l'Intestin dans la sécrétion gastrique

Il est très faible et fait intervenir une gastrine intestinale ou plutôt peut-être cholécystolémine ou pancréatozymbine, ces trois enzymes paraissant avoir le même groupement tétrapeptide terminal.

E - Rôle du pancréas dans la sécrétion gastrique

Il n'intervient que dans des conditions pathologiques du syndrome de Zollinger-Ellison.

Il s'agit d'une prolifération adénomateuse des δ langerhansiennes non β du pancréas sécrétant une substance identique à la gastrine à doses massives.

Le tubage gastrique montre dans ses échantillons pré-histaminiques des volumes sécrétoires très abondants avec une concentration acide autour de 100 mEq/l.

Après histamine, les valeurs n'augmentent que peu. A ces débits acides élevés correspondent des débits peptiques peu importants.

Par ailleurs il existe une incidence élevée d'ulcère au cours des maladies pancréatiques.

F - Rôle du foie dans la sécrétion gastrique

Expérimentalement il existe une augmentation de la sécrétion gastrique après dérivation du sang portal de son trajet intra-hépatique du fait de la présence dans la veine porte d'une substance sécrétagogue normalement inactivée par le foie.

HEIN expérimentalement a trouvé une hypersé-

crétion acide modérée après l'établissement de lésions cirrhotiques par le tétrachlorure de carbone. Hypersécrétion nettement majorée par l'anastomose porto-cave créée dans un second temps.

Sur des statistiques d'autopsie (10) des auteurs ont trouvé que les U.G.D. s'associent le plus fréquemment avec les cirrhoses (à côté d'autres affections telles que tuberculose pulmonaire, coeur pulmonaire chronique, hypercorticisme).

Ainsi les lésions cellulaires hépatiques jouent un rôle non négligeable probablement parce qu'elles entraînent une inactivation incomplète de la substance sécrétagogue présumée.

La nature et l'origine de cette substance sécrétagogue sont discutées.

CLARKE, à partir de shunts veineux sélectifs pense que le siège de production le plus probable de cette substance est le duodénum initial et le grêle.

Certains auteurs pensent qu'il s'agit de l'Histamine comme le prouvent :

- . l'absence d'action de cette substance sécrétagogue sur le débit peptique du Chien
- . la destruction habituelle par le foie
- . l'électivité d'un repas protéique pour déclencher une forte hypersécrétion chez le Chien anastomosé
- . les expériences de SCHAYER et IVY avec l'histidine marquée par le C_{14} .

Tout ceci fait penser que l'histamine serait libérée au cours de la digestion par dégradation de l'histiine exogène par un processus de

décarboxylation.

D'autres pensent qu'il s'agit de la gastrine comme tendent à le prouver :

- . la persistance d'une hypersécrétion pendant le jeûne
- . le fait que le pic d'Histaminémie soit plus tardif que le maximum sécrétoire gastrique
- . l'inhibition par l'atropine
- . le fait que chez l'homme, après anastomose porto-cave le pouvoir sécrétagogue urinaire se rapproche de celui du syndrome de Zollinger-Ellison.

Mais ces deux hypothèses plutôt que de ne contredire peuvent se compléter. En effet, on peut imaginer qu'il existe une stimulation gastrique par les deux substances sécrétagogues et ce d'une façon successive: d'abord par la gastrine (avec la cholécystokinine et la pancréatozymbine) absorbées au niveau du duodénum initial comme tendent à le prouver les expériences de CLARKE, puis par l'histamine absorbée à la portée distale du grêle (ou le début du colon) comme tend à le prouver le pic d'Histaminémie plus tardif.

Ce travail est comme nous l'avons vu une contribution en vue de confirmer ou d'infirmer le rôle de l'histamine (issue de l'histidine exogène) comme étant une des substances sécrétagogue détruite lors de son passage à travers le foie sain et non détruite par le foie altéré.

RAPPEL DES DIFFERENTES METHODES
D'EXPLORATION DE LA SECRETION GASTRIQUE

-:-

Bien que certaines informations sur la fonction gastrique puissent être apportées par des méthodes ne comportant pas la pose d'une sonde gastrique (11) seule cette dernière offre la possibilité d'une étude complète et précise de la fonction sécrétoire de l'estomac.

Les études de LAMBLING, BERNIER et coll. ont contribué d'une façon importante dans la codification de ces explorations et dans leurs applications physio-pathologiques.

Leur principe en est simple : le recueil quantitatif de la sécrétion reflète l'activité fonctionnelle de l'organe.

L'homme faisant partie des espèces possédant une sécrétion interdigestive, la sécrétion spontanée reflète avant tout l'importance des stimulants physiologiques à l'état de jeûne en fonction de la masse efficace des cellules de la muqueuse.

L'importance de la sécrétion stimulée dépend
- de la nature de l'agent pharmacodynamique (histamine, insuline, gastrine)
- de la dose injectée.

Utilisés à la valeur la plus élevée dans leur courbe "dose-reponse", les différents stimulants

donnent chez un même sujet des résultats non absolument superposables mais corrélatifs ; mais ce faisant on diminue les écarts pouvant exister d'un sujet à l'autre (physiologiques ou pathologiques).

Inversement une stimulation sub-maximale laisse apparaître ces écarts mais la valeur de celle-ci est entachée du relatif manque de reproductibilité des résultats.

On s'est longtemps contenté de mesurer l'acidité par titrimétrie. En fait il faut l'envisager sous l'angle du débit. Le débit chlorhydrique total apparaît comme l'indice qui évoque le plus nettement la caractéristique sécrétoire (12) ; d'où l'attention toute particulière qui doit être dévolue aux techniques du tubage. Pour certains auteurs le contrôle radiologique de la position de l'extrémité de la sonde et l'aspiration manuelle continue sont nécessaires.

Une analyse plus fine doit mesurer également le composant non pariétal (ou alcalin) de la sécrétion (mucus et bicarbonate) car l'augmentation de ce dernier témoigne toujours d'altérations franches de la muqueuse.

A - DOSAGE de l'ACIDITE du SUC GASTRIQUE (13) (14)

Deux conceptions s'opposent à propos du dosage de l'acidité du suc gastrique à l'aide de la sonde décinormale :

La "classique" qui dose

"l'acidité libre" révélée par le réactif de Töpfer à pH égal à 3,5.

"L'acidité totale" révélée par la phénol-phtaline à pH = 8,5.

Le "déficit acide" en ajoutant de l'acide deci-normal jusqu'au $\text{pH} = 3,5$.

La conception anglo-saxonne qui mesure l'acidité gastrique par un pH -mètre réglé à 7 car ce qui est dosé "classiquement" ne répond pas exactement à la terminologie employée.

En fait :

. L'acidité libre donnée par la mesure du pH est inférieure à celle donnée par la mesure de l'A.L. "classique". Ceci est dû au chlorhydrate de mucine dont les ions H^+ se libèrent progressivement. Mais cette différence est faible. L'acidité "totale" s'arrête à 8,5 et le pH du sang est de 7,4. Mais le malade atteint d'anémie pernicieuse a un pH gastrique compris entre 7,6 et 8,2.

Donc l'arrêt du dosage à 7 n'est pas justifié d'autant que l'effort d'acidification est très important entre 7 et 7,6.

Néanmoins il reste toujours un "indosé" : ce sont les ions H^+ produits et consommés par la neutralisation dans l'estomac d'une partie ou de la totalité du bicarbonate de soude.

Ainsi l'acidité libre ou le déficit acide mesure ce qui reste de la sécrétion pariétale.

L'écart entre cette valeur et l'acidité totale est une appréciation indirecte de la teneur en mucine et du composant non pariétal (acidité différentielle ou pouvoir tampon).

Pratiquement, dans notre étude nous avons utilisé la conception "classique" à l'aide d'une solution de NaOH donnant directement le résultat en g/l d' HCl à la lecture de la pipette (137 cc de NaOH normale complété au litre) et d'une solution de SO_4H_2 de même con-

centration ionique que la précédente pour le calcul du déficit acide. Ainsi si le pH est compris entre 3,5 et 8,3 il n'existe plus d'HCl libre et le pouvoir tampon est représenté ici par la somme de l'acidité totale et du déficit-acide.

B - LE CALCUL des VOLUMES ACIDES et ALCALINS PRIMAIRES n'est possible que si l'on admet la théorie de PAVLOV-HOLLANDER (15).

Il permet de reconnaître l'état fonctionnel des différentes populations cellulaires de la muqueuse gastrique.

De plus le volume acide primaire représente la phase liquide de la sécrétion peptique.

C - LA CORRELATION ACIDE-PEPSINE s'établit en utilisant le débit acide primaire et le débit peptique établi en fonction du temps. Les différents points s'alignent selon une droite sur laquelle on repère la quantité de pepsine sécrétée par 25 ml de sécrétion acide primaire déterminant ainsi le K_{25} qui est haut lors des stimulations vagues et bas lors des stimulations gastriniques (16).

D - L'ETUDE DU POUVOIR SECRETAGOGUE URINAIRE est d'un grand intérêt lorsqu'il existe une gastrectomie qui perturbe l'étude de la sécrétion gastrique (17).

Dans notre travail nous n'avons pas calculé les débits acides et alcalins primaires ni le K_{25} .

Par contre nous avons mesuré l'activité protéolytique des sucs gastriques par la technique assez imprécise des tubes de Mett.

E - RECUEIL du SUC GASTRIQUE

Il est indispensable que le malade soit rigoureusement à jeun, n'ayant bu, ni fumé et qu'on ait interrompu tout traitement pouvant modifier la sécrétion pendant les jours précédant l'examen.

Il est nécessaire également d'éliminer la sécrétion salivaire soit en demandant au malade de cracher pendant l'épreuve soit à l'aide d'un aspirateur de dentiste. Le recueil du suc gastrique se fait par simple aspiration subcontinue à la seringue chez un malade en position demi-assise, en mobilisant la sonde à la demande à la recherche des lacs de sécrétion, en décollant au besoin la muqueuse par insufflation intermittente d'une bulle d'air.

Dans notre travail, nous avons respecté tous ces détails techniques, nous avons utilisé des sondes gastriques semi-rigides sans en faire le contrôle radioscopique de leur position. (Ces mêmes détails techniques rendent problématiques les chimismes de longue durée, en particulier le chimisme nocturne).

Les causes d'erreur possibles (mauvaise position de la sonde laissant fuir du liquide gastrique à travers le pylore, dilution de la sécrétion par la salive), ont poussé certains auteurs à utiliser l'AZUR A.

Son principe est basé sur le déplacement par l'HCl d'un colorant fixé sur une résine cationique, laquelle est éliminée dans les urines. Cette épreuve, qui n'est pas de pratique courante nécessite une intégrité des fonctions rénales et du métabolisme hydrique.

F - Les DIFFERENTS MODES de STIMULATION
de la SECRETION GASTRIQUE et les
RESULTATS (18)

1 - La stimulation basale

Elle est classiquement d'origine vagale chez le sujet normal et l'ulcéreux duodénal, d'origine gastrinique dans le syndrome de Zollinger Ellison.

En fait on peut supposer qu'elle est de nature mixte. La sécrétion acide spontanée est plus importante chez l'homme que chez la femme et diminue après la cinquantaine (19).

Du point de vue du diagnostic, du fait de ses grandes variations d'un individu à l'autre et chez le même individu d'un jour à l'autre(✕) (rôle de l'environnement et du conditionnement au test) l'intérêt de son étude n'est indiscutable que pour certaines hyperchlorhydries telles que le syndrome de Zollinger Ellison ; et pour établir aussi le K_{25} .

Par ailleurs il existe une chute spectaculaire de la sécrétion gastrique basale pendant les phases de rémissions de la maladie ulcéreuse (20).

La sécrétion basale peut être recueillie pendant les 12 heures nocturnes, l'échantillonnage se faisant par heure. Mais les mêmes renseignements peuvent être rapportés par des périodes de recueil plus courtes 4 h ou même 2 h (LAMBLING et BERNIER).

(✕) Il existe dans la sécrétion spontanée un pourcentage de variation qui est compris entre 28 p.cent et 78 p.cent (surtout par variation de volume sécrété que de la concentration acide) (21).

L'interprétation des résultats demeure complexe du fait :
du mélange des sécrétions
de l'inégalité d'importance des populations cellulaires
de la multiplicité des facteurs de régulation.

Le débit acide de la sécrétion basale varie entre 1,91 mEq/heure (Rachet) et 4 mEq/h (Marks).

Ces variations sont dues à la non homogénéité de certaines populations et aux divergences existant entre les groupes. Ainsi dans la très importante série de GROSSMAN il y a 23 p.cent d'achlorhydries chez les hommes et 31 p.cent chez les femmes. Proportion très importante mais qui se réduit très fortement sous stimulation.

Dans notre travail nous avons réduit autant que faire se peut les causes d'erreur d'interprétation en effectuant ainsi qu'il sera décrit plus loin, les deux tubages (après histidine et après arginine) chez le même malade dans des conditions strictement identiques (horaire, durée, manipulation de la sonde).

L'idéal aurait été de faire un troisième tubage après stimulation histaminique.

Mais ce troisième tubage - qui était prévu dans le protocole d'expérimentation - a été difficile à faire accepter par le malade qui habituellement ne ressentait aucun trouble gastrique ; et finalement a été abandonné.

2 - La sécrétion stimulée

Bien que certains restent fidèles au repas d'épreuve, on utilise le plus souvent un exci-

tant pharmacodynamique. On utilise pour ce faire essentiellement

a - l'Histamine

par voie sous-cutanée en injection unique ou en répétant une seconde fois la dose injectée au bout de la lère heure

- soit en stimulation submaximale (0,5 mg ou 0,01 mg/kg) (Test de Lambling)
- soit en stimulation maximale (Test de Kay).

La période entre 0 et 60 minutes après l'injection d'histamine est la période la plus pratique et de meilleure valeur diagnostique (22).

Une confrontation test de Lambling - test de Kay montre que le test de Lambling est plus sensible pour mettre en évidence une achlorhydrie absolue ou relative (on peut trouver une augmentation de la sécrétion chlorhydrique de l'estomac avec le test de Kay alors que la muqueuse gastrique est normale) (23).

Mais l'intérêt du test de Kay réside dans

- . sa reproductibilité
- . la corrélation entre débit acide et le nombre de cellules acido-sécrétrices (Thèse de M. BERTRAND et les travaux de CARDS et MARKS) faisant intervenir ainsi la notion de masse cellulaire fundique.

A partir de résultats obtenus dans une population adulte à prédominance masculine avec une stimulation histaminique submaximale (0,5 mg) LAMBLING et BERNIER définissent une sécrétion gastrique normale d'après les caractéristiques suivantes.

1 - Concentration chlorhydrique maximale

. en acidité libre : 44 à 84 mEq/l (1,6 à 3g/l)

* 1 mEq HCl = 0,0365 g

- . en acidité totale 52 à 104 mEq/l
(1,90 à 3,80 g/l)

Les classiques hyperchlorhydries de concentration n'ont plus de valeur.

2 - Acidité différentielle

8 à 20 mEq/l (0,29 - 0,73 g/l) variant de façon inversement proportionnelle à la concentration chlorhydrique.

- 3 - Moyenne du volume sécrété en deux heures : 200 cc ($\pm$ 50) correspondant à :
130 cc de sécrétion acide primaire et à
70 cc de sécrétion alcaline primaire.

4 - Le débit chlorhydrique sécrété pendant deux heures est compris entre 9 et 22 mEq (15 mEq en moyenne). On calcule le débit chlorhydrique pour chacun des 8 échantillons en utilisant la formule :

$$\frac{\text{C.A. libre (g/l) ou mEq/l} \times \text{Vol cc}}{1000}$$

Et on additionne chacun des 8 résultats pour avoir le résultat du débit chlorhydrique total (26).

Mais des mesures empiriques ont montré que la quantité d'HCl réellement sécrété par l'estomac était estimé avec plus d'exactitude par le débit d'acidité totale que par le débit d'acide libre, notamment lorsqu'il existe une contamination par le sang ou par la bile (27).

En plus intervient la notion de l'état de réactivité des cellules au moment où une stimulation les atteint. Le X intervient dans cet état de réactivité expliquant après double vagotomie la réduction des réponses sécrétoires aux autres stimuli (histamine-gastrine).

b - L'insuline

Elle permet l'exploration de la phase vagale de la sécrétion gastrique par le biais de l'hypoglycémie. Il faut qu'une hypoglycémie de 0,45 g/l soit obtenue. Ce test permet de choisir quelle est la meilleure intervention dans un ulcère et de tester la qualité d'une vagotomie.

Les autres modes de stimulation sont utilisés moins fréquemment ou ne sont pas rentrés dans la pratique courante, ce sont :

c - Le 2 Desoxy-glucose

qui n'entraîne pas d'hypoglycémie mais une cytoglycopénie des cellules vagues (mais il a une cytotoxicité hépatique).

d - L'histalog

isomère de l'histamine, il ne nécessite pas d'antihistaminique (dont l'influence sur la physiologie de l'estomac reste discutée) et n'entraîne pas de réaction secondaire.

La dose provoquant une réponse maximale est de 2 mg/kg.

e - La gastrine et analogues synthétiques

C'est le meilleur excitant de la sécrétion à l'ordre de 2 γ /kg. Mais son prix de revient est prohibitif. A la place on peut utiliser la Pentagastrine possédant ces 4 derniers acides aminés de la gastrine support de toute l'activité (à la dose de 6 γ /kg).

Le test de Kay représente 71 p.cent de la sécrétion provoquée par la gastrine. Ces différences résident plutôt dans la concentration d'HCl qu'à la différence de volume (ce qui per-

met d'exclure des erreurs techniques dans l'aspiration) (25).

f - Le repas d'épreuve d'Ewald

Il permet à leur auteur de détecter l'existence d'une fonction antrale excessive.

g - Les méthodes de stimulation I.V., lentes, continues permettent d'explorer l'aspect dynamique de la réponse sécrétoire.

Sans analyser ici les modifications de la sécrétion gastrique par les différents agents chimiques (antisécrétoires, antimitotiques, Reserpric, I.M.A.O., caféine, anti-inflammatoires) (28) (29) ou lors de diverses affections gastriques (18) (30) (31) (32) (Maladie de Bierner, maladie de Ménétrier, cancer gastrique, ulcère gastro duodéal, estomac opéré), il nous paraît utile de rappeler ce que l'on observe dans les gastrites, vu la fréquence de cette dernière chez l'éthylique.

Ici aussi les travaux de LAMBLING-BERNIER et coll. apportent une contribution fondamentale dans le démembrement des différentes gastrites.

Le DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE des GASTRITES (33) (34)

n'a joui que de peu de crédit en raison :

- des méthodes de prélèvement différentes : ce qui rend les résultats peu comparables
- des hypothèses physiopathologiques : les hypochlorhydries pouvant traduire
 - . un trouble fonctionnel et réversible
 - . une atteinte définitive : c'est la gastrite.

Mais l'étude après injection d' $\frac{1}{2}$ mg d'histamine (2500 cas) avec 1600 gastrites confirmées (dont 900 graves) permet de tirer des conclusions.

Il existe une corrélation entre la sécrétion post-histaminique et le nombre de cellules bordantes.

La distinction entre gastrites graves et gastrites légères faites par les endoscopistes correspond à une différence sensible du point de vue biologique.

Lors de l'appréciation des volumes de sécrétion acide et alcalin (ce qui sous entend que la qualité de la sécrétion est id° à la normale ce qui a été vérifié 6 fois sur 10 gastrites) le partage en deux groupes des variétés endoscopiques est des plus nets.

Il faut noter que la sécrétion acide n'a jamais été nulle. Les achlorhydries observées sont relatives (diffèrent des achlorhydries absolues que l'on observe chez le Biermerien).

Par contre la persistance d'une sécrétion alcaline primaire importante est une des caractéristiques de la majorité des gastrites. Surtout les gastrites bénignes où prédomine la réaction interstitielle, offrent une nette tendance à l'hypersécrétion muqueuse, et peut-être également à l'exudation séreuse.

C'est cette hypersécrétion muqueuse qui explique que dans l'ensemble, le volume de la sécrétion gastrique globale demeure dans les limites de la normale.

Au total la gastrite peut être affirmée lorsqu'il existe au moins une des anomalies suivantes (26) après stimulation histaminique:

- . sécrétion inférieure à 150 cc
- . hypochlorhydrie de concentration ou anachlorhydrie
- . débit chlorhydrique inférieur à 7 mEq

- . augmentation du pouvoir tampon
- . liquide ambré dans plus de trois échantillons
- . reflux des sels biliaires dans plus de 3 échantillons.

-:-

ALCOOLISME ET ESTOMAC
(26) (35) (36)

-:-

L'estomac est apparemment le plus directement exposé à l'action immédiate de l'alcool.

Depuis les travaux de LANCERAUX sur les intoxications en 1910 et de HAYEM et LION en 1913 sur les maladies de l'estomac on considérait la gastrite alcoolique chronique comme une des manifestations classiques de l'éthylisme.

La place de cette gastrite a été variablement appréciée par les différents auteurs :

Pour les uns facteur de carence vitaminique (VILLARET, JUSTIN-BESANCON, KLOTZ en 1936).

Pour d'autres conséquence de la carence vitaminique qui accompagne l'éthylisme (Ch. DEBRAY 1957).

De toutes façons cette gastrite a été bien mise en évidence par les observations endoscopiques de F. MOUTIER, A. CORNET et K. ATHAY (1952).

Chez l'alcoolique, la fréquence de la gastrite "biologique" importante est :

67 p.cent chez le dyspeptique (chiffre comparable à celui obtenu par Ch. DEBRAY et coll. en utilisant les renseignements fournis par la gastro-biopsie fundique)

66 p.cent chez le polynévritique

. de 93 p.cent chez le cirrhotique compensé
. de 100 p.cent chez le cirrhotique ascitique
(notion déjà mise en évidence par P. RUAUX en 1939, P. GUINARD en 1948 et J. AIME-QUANTAMILLA ULLA en 1953).

Pourtant d'autres données viennent en contradiction avec cette constatation.

. La gastrite n'est pas notablement plus fréquente chez le dyspeptique non alcoolique (57 p.cent) que chez le dyspeptique alcoolique (67 p.cent).

. Il n'existe pas de différence entre le chimisme gastrique de l'ulcère gastro-duodéal (étudié en particulier par M.M.A. LAMBLING, J.R. GOSSET et J.J. BERNIER et coll.) et celui de l'ulcère gastro-duodéal survenant chez un non alcoolique.

. Les altérations du chimisme gastrique rencontrées chez les alcooliques atteints de polynévrite ne sont pas notablement plus importants que chez les dyspeptiques banaux (60 p.cent contre 57 p.cent).

Au total en utilisant ces dernières données on aurait au contraire l'impression d'une relative indifférence de la muqueuse gastrique à l'intoxication éthylique.

Cette "indifférence" gastrique à l'éthylisme semblerait confirmée du reste par d'autres notions cliniques mais peut être à reconsidérer :

- l'éthylisme ne favorise pas l'apparition de syndromes épigastriques
- l'intoxication éthylique ne favorise pas non plus les ulcères gastriques ou duodénaux
- l'intensité et la durée de l'intoxication alcoolique ne conditionnent pas l'importance des

altérations du tubage gastrique.

En conclusion il ne semble pas que ce soit la gastrite qui est responsable de la décompensation alcoolique et l'estomac de l'éthylique n'a pas, au point de vue du tubage de physionomie particulière (sauf au cours des cirrhoses).

Par ailleurs des études récentes ont mis en évidence un taux notable d'histamine dans diverses boissons alcoolisées (vin - bière). Si l'histamine est peu absorbée par le tube digestif intact, elle le devient bien plus lorsque la muqueuse digestive est altérée par l'alcool et elle peut être responsable d'une hypersécrétion gastrique.

L'ESTOMAC des CIRRHOTIQUES

PROBLEMES POSES PAR L'ASSOCIATION ULCERE GASTRO-DUODENAL et CIRRHOSE

De nombreux auteurs ont décrit des lésions gastriques chez l'éthylique mais il ne s'agit pas toujours de l'ulcère chronique de la maladie de Cruveillier ni même d'ulcérations aiguës.

Ainsi GILBERT et LEROBOULET décrivaient déjà en 1907 le "pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire" où ils invoquaient l'hypertension portale (37).

LETULLE en 1931 signalait la fréquence de la gastrite ulcéreuse au cours des cirrhoses et décrivait :

- des érosions ponctuées multiples de 1 mm de diamètre répondant à de petits infarctus muqueux
- l'érosion hémorragique d'aspect voisin
- l'ulcération aiguë sectionnant la musculaire muqueuse sans atteindre la musculuse.

1 - EXPERIMENTALEMENT

A côté des travaux déjà cités page 21, WANGENSTEEN provoque un seul ulcère par l'histamine chez 8 Lapins normaux, mais, s'il a obstrué la veine porte il en obtient 9 sur 9.

Ce sujet a été repris (38) sur des Chiens à poche de Haidenkain soumis à un régime contrôlé, puis au bout d'un mois à une ligature subtotale et progressive des veines hépatiques jusqu'à l'obtention d'une ascite par hypertension portale contrôlée opératoirement avec biopsie du foie.

Il ressort de ces travaux que l'association ulcère-cirrhose ne dépend nullement d'un excès d'acidité gastrique.

2 - De nombreux travaux cliniques ont été faits pour éclairer le problème posé par cette association tant chez le cirrhotique que chez l'ulcéreux gastro-duodénal.

A - Chez le cirrhotique

Déjà P. VILLARET et M. MOUTIER dans la thèse de leur élève RUAUX (39), le Dr. J. AIME Quantamilla Ulla (El Quimismo gastrico del cirrhotico 1953) insistent sur le fait que la sécrétion chlorhydrique est moindre à la période ascitique de la maladie qu'à la période anascitique.

Ceci a été retrouvé dans la thèse de VILOTTE (26) qui met en évidence des perturbations particulièrement importantes des résultats des tubages gastriques dans les cirrhoses. Sur une étude faite sur 282 cirrhotiques (37) il existe 12,8 p.cent d'ulcères ce qui est nettement plus que dans la population générale où le pourcentage admis est de 5 p.cent.

Sur ces 35 ulcères retrouvés :

21 sont gastriques le plus souvent de la petite courbure

12 sont bulbaires

2 sont doubles

Cette inversion de la proportion habituelle des ulcères est à noter (elle ne se trouve pas dans les travaux analogues publiés dans la littérature).

L'âge moyen est de 53 ans. Il y a 8 femmes pour 27 hommes. Dans 20 cas il existe un grand syndrome d'H.T.P.

Le syndrome ulcéreux typique n'a été trouvé que 14 fois. L'ulcère latent est donc fréquent d'où la nécessité de pratiquer systématiquement une radio gastro-duodénale chez un cirrhotique qui doit recevoir une corticothérapie.

L'évolution de tels ulcères est grave puisque 16 gastrectomies ont été nécessaires et que l'on a observé sur cette série 10 hémorragies et 5 perforations.

La recherche de la gastrite ulcéreuse a été faite par nécropsie chez 76 malades.

7 cas ont été retrouvés,

6 sont morts d'hémorragie digestive dont le point de départ semble être les ulcérations.
aucun n'avait de douleurs.

Dans une étude faite sur 250 cas de cirrhose avec dossier radiologique

et pour 50 cas tubage gastrique

pour 25 cas biopsie gastrique

on insiste encore une fois sur (40)

- la latence clinique des manifestations gastriques

- l'existence dans 48,4 p.cent des cas d'aspects pathologiques
- l'existence dans 10,4 p.cent des cas d'ulcères G.D. dont 5,6 p.cent sont découverts en même temps que la cirrhose et 4,8 p.cent le précédant.
- l'existence dans 31,6 p.cent de réaction antrale.
(c'est une réaction à pli anarchique parfois pseudo-néoplasique où intervient la gastrite et la distension variqueuse des veines régionales).
- les autres lésions portent sur la région oeso-cardio-tubérositaire
- il existe ici aussi un parallélisme net entre la gravité de la cirrhose et les perturbations biologiques notées avec
- baisse très importante du débit chlorhydrique.

Lors du symposium sur l'ulcère gastrique de l'Américain Journal of Medecine il ressort encore une fois que (41) la sécrétion gastrique est inférieure à la normale chez les sujets cirrhotiques et qu'elle n'est pas habituellement supérieure à la normale chez les cirrhotiques après shunt.

Mais l'étude de la sécrétion gastrique après repas riche en protéines semble apporter des résultats plus probants de l'hypersécrétion gastrique après shunt, chez l'homme.

Sur une statistique portant sur 90 cirrhoses (42) les auteurs n'ont trouvé que 7,6 p.cent d'ulcères (ce pourcentage serait de 6 p.cent pour Ch. DEBRAY).

Ils insistent par ailleurs sur le risque hémorragique de la gastro-biopsie.

Dans sa mise au point sur la gastro-entérologie en 1964 DUPUY note : (43)

- que la réponse gastrique à l'histamine chez le cirrhotique est uniformément basse et non affectée par l'intervention porto-cave
- qu'un grand nombre de malades avaient une achlorhydrie à jeun post-opératoire
- que les cas d'hypersécrétion, rares, n'étaient pas aggravés par l'anastomose
- et qu'aucune corrélation entre l'importance de l'atteinte hépatique déterminée par ponction biopsie hépatique et le type de sécrétion gastrique n'a été retrouvé.

Du point de vue thérapeutique

les ulcères avec hépatopathie sont particulièrement résistants au traitement médical.

Leur pronostic opératoire est moins favorable que celui d'un ulcère simple. L'influence du déplorable état de nutrition des ulcéreux à foie déficient est éclatante dans les suites des résections de l'estomac ; la "grande pitié des gastrectomisés" qui émut tant l'opinion médicale concernait en grande majorité des opérations pratiquées chez des alcooliques.

B - Chez l'ulcéreux gastro-duodénal

Dans une statistique portant sur 380 ulcères gastro-duodénaux environ 50 p.cent des ulcéreux ont à un degré variable des anomalies biologiques du complexe hépatique toujours modérées ou discrètes, mais dans des proportions supérieures au groupe témoin, ce qui permet d'écarter une coïncidence fortuite.

En 1955 Mme YANOVSKY a recherché l'atteinte hépatique chez 186 ulcéreux. Elle a retrouvé 30 cas où les tests hépatiques parlaient en faveur d'une déficience.

Sur ces 30 cas on retrouve :

- 10 malades sans aucun signe clinique d'insuffisance hépatique
- 9 avec une affection biliaire concomitante
- 11 atteintes hépatiques graves : 7 cirrhoses, foies de stase, stéatose.

Par ailleurs des travaux faits par M.A.BAUER (45) il ressort qu'il y aurait un dysfonctionnement hépatique dans 46,6 p.cent des ulcères gastriques et dans 39,2 p.cent des ulcères duodénaux.

C - La PATHOGENIE de ces lésions ulcéreuses est discutée :

- insuffisance de la sécrétion biliaire (CAROLI - 3 observations au cours d'ictères obstructifs) qui contribue à neutraliser l'HCl
- hypertension portale
- malnutrition et dysprotéïnémie caractéristique de la cirrhose
- altération du métabolisme stéroïdien (voir page 51 en bas)
- Enfin insuffisance de la fonction antitoxique du foie qui laisserait circuler des bases histaminiques ulcérogènes.

James S. CLARKE (41) après une analyse des différents travaux expérimentaux conclus à l'existence d'un excitant humoral de la sécrétion gastrique qui serait déversée dans la circulation portale et qui serait normalement détruit par le foie. Cette substance proviendrait essentiellement de l'intestin grêle et du colon. Sa production serait accrue de façon importante, en particulier après repas riche en protéines. Ses effets sécrétoires seraient nettement augmentés lorsque le sang est détourné du foie du fait de l'existence de shunts. Enfin, selon toute probabilité, cette substance pour-

rait être l'histamine.

C'est cette hypothèse que notre travail se propose d'étudier. Dans ce rappel des différents travaux faits sur l'association ulcère-cirrhose nous n'avons fait état que de l'étude de l'ulcère vrai et l'on peut se demander si les autres lésions gastriques ulcérimorphes ont une même pathogénie.

HYPOTHESE DE TRAVAIL ET PROTOCOLE D'EXPERIMENTATION

-:-

Notre travail a pour but l'étude de la sécrétion gastrique chez des éthyliques avec atteinte hépatique plus ou moins marquée après ingestion d'histidine.

Pour contre expérience, nous avons fait la même étude dans des conditions strictement identiques mais après ingestion d'Arginine.

Nous n'avons pas pratiqué cette expérimentation chez les grands insuffisants hépatiques avec cirrhose et hypertension portale patente pour deux raisons :

- ces sujets sont en général fatigués et la modestie du travail ne nous a pas autorisés à leur faire courir un risque, même minime, d'hémorragie dû à l'existence de leurs varices oesophagiennes * et provoqué par le tubage (46).

- nous voulions éliminer ce facteur que constitue l'hypertension portale qui, comme nous l'avons vu, est considérée par certains auteurs comme responsable de troubles de la sécrétion et d'ulcère.

Le choix de l'histidine a été dicté (outre sa facilité d'obtention, étant un produit commercialisé et agréé aux collectivités) par de

* En fait, seule une hémorragie récente (datant de moins de 2 mois) est une contr'indication au tubage).

nombreux travaux qui ont prouvé que l'histamine provient de la décarboxylation de l'histidine sous l'influence de l'histidine-décarboxylase.

HAZARD écrivait déjà en 1937 (47)

- de nombreux microbes pathogènes ou non peuvent former de l'histamine par décarboxylation de l'histidine celle-ci étant apportée par les protéines alimentaires.

En 1944 FLORENT notait (48) aussi que l'histamine se forme dans l'intestin par décarboxylation de l'histidine sous l'influence bactérienne (de même que LOOPER et Coll.).

Ceci avait été déjà vu par ACKERMAN en 1910 (travaux repris par BERTHELOT et BERTRAND, MALLOUBY et TWORT).

De plus il existe une décarboxylase spécifique tissulaire (travaux de BERTRAND et HERMAN). Ceci a été prouvé de façon indiscutable en 1954 par SCHAYER et coll. à l'aide de l'histidine marquée au C_{14} (49).

L'histamine est oxydée par l'histaminase (50) en Imidazole-acétaldehyde qu'une oxydation par l'aldehyde oxydase transforme en acide imidazole-acétique. Celui-ci se retrouve dans l'urine, à l'état libre et sous forme de riboside.

On trouve aussi dans l'urine des dérivés méthylés au 1 et 3 de l'histidine, de l'histamine, de l'acide Imidazole-acétique.

L'histamine est normalement détruite par le foie mais d'autres organes comme les poumons, l'intestin et les reins contiennent de l'histaminase (ce qui rend difficile l'interprétation des résultats de notre travail).

Si la décarboxylation de l'histidine en histamine sous l'action de l'histidine décarboxylase est un processus métabolique important à cause des propriétés physiologiques de l'histamine, le mécanisme de dégradation principal de l'histidine fait intervenir une histidine désaminase que l'on trouve dans le foie (et les bactéries). Elle catalyse la désamination désaturante et transforme l'histidine en acide uro-canique. Celui-ci est dégradé par ouverture du cycle imidazolique en acide α Formimino-L glutamique. Le passage à l'acide L glutamique se fait grâce à un système enzymatique comportant de l'acide tétra-hydrofolique comme accepteur du groupement Formimine.

Par ailleurs si l'histidine est un A.A. essentiel pour le Rat adulte et en croissance, il ne l'est pas pour l'homme (à cause peut-être de sa synthèse pour les bactéries intestinales).

Ainsi les bactéries intestinales peuvent tout à la fois synthétiser et dégrader l'histidine et synthétiser l'histamine.

Enfin un dernier élément peut venir compliquer l'interprétation des résultats. C'est l'action des stéroïdes surrénaliens sur le métabolisme de l'histamine (51).

L'administration de cortisone pendant 10 jours à un animal diminue le taux d'histamine libérée alors que l'administration de DOCA l'augmente.

On connaît par ailleurs la fréquence chez les insuffisants hépatiques de troubles hormonaux (hypocorticismes, hyperaldosténomie).

Ainsi ce métabolisme peut soulever de nombreuses questions quant au mécanisme par lequel

l'histidine exogène et ses produits de dégradation interviennent dans la sécrétion gastrique. Mais nous n'aborderons pas l'étude de ces questions car ce serait sortir de notre sujet.

Le choix de l'utilisation de l'arginine comme contre-épreuve a été fixé (outre son accès facile dans les préparations commercialisées) par le fait que, comme l'histidine c'est un acide aminé ; et que, ni l'arginine ni ses produits de dégradation ne sont réputés pour stimuler de façon élective la sécrétion gastrique (comme le fait l'histamine).

Par ailleurs une étude faite sur le comportement de l'histaminémie en période post prandiale (52) montre que son taux varie sensiblement selon la diététique.

Chez 6 sujets normaux du point de vue digestif, un repas carné a provoqué une forte augmentation de l'histaminémie allant de 31,5 p. cent à 61 p. cent à partir de la 2e heure jusqu'à la 4e heure.

Cette augmentation n'a pas été constatée chez ces mêmes sujets recevant un repas caloriquement id° mais sans viande.

Cette différence ne peut être imputée à l'histamine de la viande qui en contient fort peu, ni à la transformation de l'histidine de la viande en histamine car :

- ni l'administration orale d'histidine
- ni son adjonction au repas sans viande
- ni son injection intra-veineuse

n'ont sensiblement modifié la courbe d'histaminémie. Par contre l'administration d'un mélange alimentaire contenant de nombreux acides aminés, outre l'histidine a provoqué une nette augmentation de l'histaminémie de peu inférieure à celle du repas carné.

Il faut souligner que cette augmentation de l'histaminémie atteint son acmé à la 3ème à 4e heure, correspondant à la phase intestinale de la digestion.

Ce travail s'opposerait d'emblée à notre hypothèse s'il s'agissait d'insuffisants hépatiques et non de sujets normaux. En effet on peut penser que si l'histidine seule ne peut provoquer d'hyperhistaminémie chez un sujet dont le foie est normal, peut-être peut-elle le provoquer chez un insuffisant hépatique ?

L'histamine venant exciter en retour la sécrétion gastrique.

C'est ce que nous allons essayer de retrouver.

Deux questions se sont posées d'emblée :

1 - Quelle quantité d'histidine et d'arginine faire absorber aux sujets ?

2 - Au bout de combien de temps après cette absorption faire commencer le tubage gastrique et pendant combien de temps ?

Sur les conseils de Mr. le Pr. J.J. BERNIER et en considérant les travaux cités ci-dessus (l'histamine éventuellement libérée le serait à la phase intestinale voire colique de la digestion) nous avons fixé arbitrairement les paramètres suivants :

Le matin dès le réveil, faire boire 3 ampoules d'histidine (0,60 g) (dans $\frac{1}{2}$ verre d'eau avec un peu de sucre). Attendre deux heures au bout desquelles on introduit la sonde de tubage.

Aspirer tout le liquide de stase pendant 10' puis le liquide de sécrétion en 7 échantillons

testant cette sécrétion de 20' en 20 minutes.

Ainsi, on donne l'histidine à 7 heures, on commence le tubage à 9 h et il est terminé à 11 h 30.

Pour le tubage à l'arginine, on fait exactement la même technique mais avec 3 ampoules d'arginine (3 g).

Nous avons donné 5 fois plus d'arginine que d'histidine pour rendre les effets de cette dernière plus sensibles et plus en rapport avec ses propriétés biologiques.

Ce protocole couvre 4 h et demi de digestion et il a l'avantage de ne pas perturber la marche du service, le tubage étant terminé à l'heure du repas.

L'idéal aurait été de faire un 3e tubage en injectant de l'histamine pour pouvoir comparer les résultats entre eux et avec ceux de la littérature.

Cette idée a dû être rapidement abandonnée car cette expérimentation a porté sur des sujets faisant des cures de désintoxication éthylique.

La plupart d'entre eux ne présentaient pas de troubles digestifs et s'expliquaient mal la nécessité de tubages gastriques, deux tubages étaient acceptés, mais pas le troisième (certains d'entre eux pensaient qu'ils faisaient partie de la cure de dégoût à l'alcool).

Notre travail ne peut être comparé à aucun autre car il ne s'agit pas vraiment

- . d'une sécrétion basale (les sujets ayant ingéré l'histidine puis l'arginine)
- . ni d'une sécrétion stimulée (au sens habituel que l'on donne à ce terme).

Ce travail a été effectué sur des hommes du service de Médecine du Dr. MOLINIER (Hôpital de Rambouillet). *

Il s'agit d'éthyliques notoires qui étaient en C.D.E. pour la plupart.

Nous avons vu les raisons qui nous ont fait éviter de prendre des sujets en cirrhose décompensée ou avec une grosse hypertension portale.

Le protocole pour les tubages indiquait :

- ne pas fumer pendant la matinée de l'épreuve, ni même la veille,
- arrêt de tout médicament susceptible de modifier la sécrétion (Aspirine, atropine, reserpine, anti-inflammatoire ganglioplégique,
- rester à jeun en dehors du $\frac{1}{2}$ verre d'eau sucrée d'arginine ou d'histidine
- éviter d'avaler la salive en crachant sur une compresse
- aspirer de 2' en 2' avec une seringue de 20 cc
- injecter de temps en temps une bulle d'air pour décoller la sonde de la muqueuse, la mobiliser un peu.

Pour chaque échantillon il a été mesuré :

- le volume, la couleur
- l'A. libre et l'A. totale, le D.A. si nécessaire
- le pouvoir protéolytique en mesurant le nombre de millimètres de blanc d'oeuf coagulé en tube de Mett digéré après incubation à 37° pendant 24 heures.
(il faut noter d'emblée que les résultats de cette partie de l'étude nous paraissent peu exploitables)
- une réaction de Gmelin a été pratiquée pour rechercher un éventuel reflux biliaire.

* Nous tenons à remercier ici les infirmières et les laborantines de l'Hôpital de Rambouillet.

Pour chaque tubage (après arginine et après histidine) nous avons tracé des courbes de débit d'acidité (libre, ou de déficit acide) et totale en multipliant le volume de chaque échantillon (en cc) par la concentration (en g par litre) en acidité libre (ou en déficit acide) et en acidité totale.

Pour rendre les courbes plus lisibles nous n'avons pas divisé les résultats par 1000. Par ailleurs nous avons calculé le débit d'acidité libre et totale pendant les deux dernières heures de sécrétion (résultats exprimés en g d'HCl sécrété pendant 2 heures). Ceci pour avoir une base de comparaison avec les travaux faits sur des éthyliques après stimulation histaminique classique (26) (33) (34).

- Enfin nous avons mesuré le volume total de la sécrétion pendant les 2 h 30.

Nous avons déjà dit que le contrôle radioscopique de la sonde n'a jamais été pratiqué, de même que nous n'avons pas pratiqué de dosage de l'histaminémie.

Les radiographies gastro-duodénales n'ont été pratiquées que lorsqu'il existait des troubles fonctionnels gastriques.

Pour chaque malade il a été établi deux fiches :

- l'une avec les résultats des tubages et les courbes s'y rapportant
- l'autre avec les résultats du bilan médical pratiqué.

- Les éléments de l'examen clinique retenu pour notre travail sont outre les antécédents (hépatiques, gastriques)

- les habitus du sujet (éthylisme*, tabagisme)

* La dose cirrhogène moyenne est de 180 g d'alcool pur par jour et pendant 25 ans (53).

- les signes contingents de l'oénolisme (D.T., Pré DT. Hématome facile, polynévrite)
- l'existence de signes fonctionnels et en particulier de signes fonctionnels gastriques
- l'appréciation de l'état général et de l'état du foie côté d'une façon subjective selon son volume et sa consistance de 0 (foie normal) à 3 (cirrhose patente).

- Une batterie de test explorant les diverses fonctions hépatiques ont été pratiquées. Ces tests sont les suivants avec les normes que nous avons retenues :

- Test de Mac Lagan. Nous l'avons considéré normal lorsqu'il est inférieur ou égal à 10 Unités Vernes, limite lorsqu'il est entre 10 et 15 U.V. Franchement pathologique au-dessus de 15 U.V. (mais il demeure négatif dans 1/3 à la moitié des cirrhoses confirmées (54)).
- Le taux de prothrombine. Normalement égal à 100 p.cent nous l'avons considéré limite entre 80 et 100 p.cent. (il est pratiquement toujours perturbé dans les cirrhoses mais il a rarement une traduction clinique (55)).
- Le taux des protides totaux normalement égal à 75 g/l avec 35 à 45 g/l pour l'albumine, 25 à 30 g/l pour les globulines.
- Le cholestérol total normalement égal à 1,5 - 2,5 g/l. Nous n'avons pas fait le dosage du cholestérol estérifié (celui-ci ne chute d'une façon nette que tardivement).
- La bilirubine totale normalement inférieure à 10 mg/l avec étude des fractions libres et conjuguées.
- Etude de la rétention de la Brome Sulfone Phtaléine à la 15e minute et à la 45e minute

(qui garde encore toute sa valeur pronostique lorsque le diagnostic ne se pose pas).

Rétention normale inférieure à 25 p.cent à la 15e minute , à 5 p.cent à la 45e minute.

Enfin l'électrophorèse des protides et la ponction biopsique du foie n'ont été faites qu'inconstamment.

Nous avons résumé nos résultats dans une série de 4 tableaux récapitulatifs.

Les trente sujets objets de notre expérimentation étaient éthyliques et hospitalisés pour cure de désintoxication.

Deux observations (29-30) ne sont pas exploitables, le 2e tubage ayant été refusé dans ces deux cas.

Nous constatons de prime abord que sur les 28 sujets examinés, seulement 4 se plaignaient de brûlures épigastriques (6-8-21-25) deux présentaient des pituites matinales (7-28).

Cette rareté de signes fonctionnels gastriques chez des éthyliques qui boivent plus de deux (parfois plus de 3) litres de vin ou de bière a été retrouvée par la majorité des auteurs.

Sur les cinq sujets chez qui nous avons pratiqué des radiographies gastro-duodénales :

- . deux présentaient en même temps des troubles fonctionnels gastriques et des anomalies radiologiques (8 : duodéno-antrite), (21 : duodénite)
- . deux présentaient des anomalies radiologiques sans aucun trouble fonctionnel gastrique (3 : hypertrophie des plis de la muqueuse) (11 : duodénite).

De toutes façons nous n'avons pas trouvé d'aspect caractéristique aux courbes de sécrétions de ces sujets qu'ils aient des signes fonctionnels ou des signes radiologiques gastroduodénaux.

I. Tableau récapitulatif des examens cliniques

	Ant. Hep.	Ant. gastr.	Ethylisme
1 PEN..	0	0	vin : 3 l/j x 10 ans bière +
2 THO..	0	0	vin : 1 l/j bière : 2 l/j x 10 ans calva
3 COR..	0	gastrec- tomie pr ulcère	1 l/j x 12 ans (?)
4 CAR..	0	0	2 l/j vin x 10 ans 1 l/j bière+ apéritifs
5 ROU..	0	0	2 l/j vin 1 l/j bière
6 GAL..	0	0	6 l/j x 18 ans puis 3 l/j x 3 ans
7 GAN..	Episo- des de subict.	0	Apéritifs x 35 ans 1 l ½ x 6 mois
8 BEN..	"cri- ses de foie"		1 l/j x ? 3-4 l/j x 1 an
9 JEA..			2 l/j x 7 ans 3 l/j x 1 an
10 HEM..	0	0	1 l/j vin 1 l ½/bière x ?
11 PRE..	coliq- ues hépt. subit.	0	1/2 l/j vin 1 l ½ bière x ?
12 VAL..	0	0	3 l/j de vin 1 l/bière x 10 ans

Tabagisme	S.F.	S.F.gastriques	Etat général	Foie	Autres S.P.
0	0	0	bon	1	D.T.
20	0	0	bon	1,5	syphilis primaire
10	0	0	bon	2	Pre D.T. Pneumopathie
0	0	0	bon	1	Psoriasis
	0	0	bon	0	IVe CDE
30	diar-rhée	Brûluresx1	AB	N	Hypert.pa- rot Anc.amibien
20	Tr. psyc.	Pituïtes	amaig	3	III CDE
0		Brûluresx2	bon	1	III CDE
5	0	0	mauv.	1	tremble- ments
20	0	0	AB	1	
0	0	0	mé- dio- cre	0	leger subic- tère
20	0	0	bon	1	mélanoder- mie subictère

Tableau I (suite)

	Ant. hép.	Ant. gastr.	Ethylisme
13 DUR..	sub- ictère		5 l/j de bière x 5 ans puis 2 l/j x 10 ans
14 GEO..			
15 DOM..	0	0	2 l/j bière 1 l/j bière x ?
16 LEB..	0	0	3 l/j vin 1 l/j bière x ?
17 GAV..	0	0	2 l ½/j vin 1 l/j bière x ?
18 BOU..	0	0	1 l ½/j x ?
19 THI..	sub- ictère	0	1 l ½/j 1 l/j x 2 ans
20 DOR..			
21 CHA..	0	syndrome ulcéreux	1 l/j vin 1 l ½ bière x ?
22 HIL..			1 l/j vin 3 l/j bière x ?
23 GRI..	0	0	2 l ½/j 4 apéritifs x ?
24 ALL..	0	0	2 l/vin 1 l/bière x 20 ans
25 MAL..			3 l/vin 1 l/bière
26 JOU..			3 l/j x 10 ans
27 SMO..	0	0	2 l/j x 20 ans
28	0	0	2 l ½/j x 4 ans
29	0	0	
30			

Tabagisme	S.F.	S.F. gastrique	Etat général	Foie	Autres S.P.
20	0	0	bon	0	
					Epilepsie Alepsal
	diar-rhée	0	bon	0	Polynévrite débutante
20	0	0	médiocre	1	hématomes faciles
30	0	0	bon	0	
	0	0		0	Trémulation
10	0	0	mauvais amaigr.	1,5	
		brûlures	bon	0	
			mauvais	1,5	
30	0	0	mauvais	0	
			médiocre	non palpé	obésité ul. jambes hypert. Part.
		brûlures	AB	1	
30			AB	0	Pre DT
40	céphalées			1	
20		pituites	bon	1	
	0	0		1,5	

Tableau récapitulatif des examens complémentaires (II)

	V.S.			Mac Lagan U.V.	T.P. %	Alb. g/l	Glob. g/l	Chol. tot.	B.R.			B.S.P.		P.BF.	Rx.Gast.	Autres E.C.
									T	C	L	15'	45'			
EN..	17	32	92	10	100	41	28	1,92	13	0	13	42	12			$\frac{E}{T} = \frac{2,12}{2,50}$
HO..	35	67	87	20	100	42	28	1,29	7	4	3	20	5			inf.urinaire
DR..	22	63	90	6	100	40	27	2,18	7,5	6	1,5	76	36	foie sub N	hypertro- phie mu- queuse	
AR..	40	86	98	32	63	43,5	31,5	1,73	22	20	2	23	9	stéa- tose	N	
OU..	5	20	74		78	49	30	2,20	5			15	3			atrophie opt gauche
AL..	15	40	91	10	95	49	27	1,61	5	3	2	19	3			
AN..	36	71	94	4	80	44	28	2,73	21	11	10	98	21	cirr- hose		
EN..	18	33	81	16	100	43	30	1,87	5	1	4	31	2	sclé- rose	duodéno- antrite	
EA..	61	96	105	14	97	45	29	3,20	16			40	5	stéa- tose		albuminurie lipides:13g/l
EM..	5	23	80	14	96	43	29	2,90	25			31	11	stéa- tose++ +sclé- rose p.		
RE..	15	59	84	6	94	44	28	3,30	12	4	8	31	5	stéat.	duodénite	
AL..	40	80	89	18	92	44	28	1,83	9	4	5	31	7	stéat. +sclé- rose mu- tilante		fer sérique 114 γ/100
OUR..	5	21	78	12	94	44	27	1,36	8	3	5			sub.N		

Tableau II (suite)

		V.S.	Mac Lagan U.V.	T.P. %	Alb. g/l	Glob. g/l	Chol. tot.	T	B.R. C	L	B.S.P. 15'	45'	P.BF.	Rx.Gast.	Autres E.C.
4	GEO..	19 60 82	14	97	43	29	2,35	12	5	7	44	32			
5	DCM..	12 27 88	14	100	43	28	2,54	9,5	6	3,5	34	4			
6	LEB..	37 71 94	12	84	45	29	2,02	17	6	11	54	14			
7	GAU..	48 84 94	4	97	39	27	2,70	5,5	4	1,5	27	5			
8	BOU..	10 36 83	6	84	44	29	2,04	11	8	3	60	16			
9	THI..		6	100	38	30	2,18	6	2,5	3,5	24	7			
0	DOR..	22 41 80	6	98	45	26	2,55	9,8	0	9,8	11	1			
1	CHA..	10 31 80	2	100	38	36	2,60	3	0	3	37	8		duodénite	
2	HIL..		12	100	44,5	24,5	1,9								$\frac{E}{T} = 0,63$ Electroph.:N
3	GRI..	57 94 103	10	85	62,2	28	1,87	9,7	5	4,7	98	40			Electroph.:N
4	ALL..	40 65 74	14	99	48	35	2,21	8	3	5	98	13			diabète
5	MAL..	16 51 87	12	98	42	26	2,20	8	4	4	39	5			
6	JOU..	20 49 80	14	84	41	29	2,09	5,5	2,5	3	31	11			
7	SMO..	45 85 105	40	100	41	27	2,45	9,5	3,5		32	6			
8		19 43 85	12	82	46	29	1,70	8,5	6,5	2	22	4			
9		5 22 75	18	100	43	26	2,11	6	6	0	25	5			
0															

Tableau récapitulatif des résultats des tubages après Histidine (Hist) et après Arginine (Arg) (III)

	1 Volume total en cc pendant 2h30		2 Couleur am- brée dans plus de 3 échantillons		3 Reflux dans plus de 3 échan- tillons		4 Pouvoir tampon		6 Débit d'aci- dité totale pendant 2h en gramme		7 Pouvoir protéoly- tique - moyenne en mm du tube de Mett		5 Débit d'acidité libre pendant 2 h en gramme	
	Hist	Arg	Hist	Arg	Hist	Arg	Hist	Arg	Hist	Arg	Hist	Arg	Hist	Arg
1	518	361	0	0	0	0			0,203	0,107	0	3,7	0	0,032
2	680	738	0	0	0	0			0,378	0,565	0,75	6	0,030	0,221
3	440	109	0	0	+	0	Enorme		0,089	0,004	0	0	0	0
4	269	171	0	+	0	0		imp. au dé- but	0,327	0,041	2,6	0	0,185	0,004
5	283	155,5	0	+	0	0	+++	+	0,038	0,050	0,3	1,2	0	0
6	335	182,5	+	0	0	0	+++	++	0,046	0,010	0	0	0	0
7	235	303	+	+	0	0	+	+++ 1h30	0,019	0,068	0,8	1,5	0	0
8	299	263	0	+	0	0			0,342	0,217	4,8	1	0,226	0,070
9			0	0							1	0,2	0	0
10	308	552	0	+	0	0		++ 2h30	0,136	0,301	1,4	1,75	0,046	0,070
11	381	486	±	±					0,494	0,251	3,25	1,7	0,266	0,084
12	293	355	0	0	0	0		++	0,188	0,100	1	1,8	0,060	0,003
13	354	459	+	0	0	0	++	++	0,079	0,098	0,75	0,15	0,019	0
14	319	365	±	+	0	+			0,410	0,629	5	3,7	0,256	0,343
15	300	532	+	+	0	0			0,220	0,249	3,2	1,25	0,091	0,033

Tableau III (suite)

	1 Volume total en cc pendant 2 h 30		2 Couleur ambrée dans plus de 3 échantillons		3 Reflux dans plus de 3 échantillons		4 Pouvoir tampon		5 Débit d'aci- dité libre pendant 2h en gramme		6 Débit d'aci- dité totale pendant 2h en gramme		7 Pouvoir protéoly- tique - Moyenne des résultats en mm	
	Hist	Arg	Hist	Arg	Hist	Arg	Hist	Arg	Hist	Arg	Hist	Arg	Hist	Arg
16	380	321	0	0	0	0			0,277	0,212	0	0	0,156	0,046
17	482	525	+	++	0	0			0,801	0,826	0,75	0	0,505	0,519
18	451	519	0	0	0	0		++ (1h50) reflux	0,402	0,395	1	-	0,198	0,161
19	235	376	++	++	0	0	+	+	0,033	0,087			0	0
20	497	647	0	+					0,686	0,702			0,525	0,477
21	365	413	0	±					0,189	0,275	0,35	1	0,048	0,106
22	389	525	0	0	+	++			0,403	0,796			0,270	0,517
23	361	373	+						0,373	0,357			0,192	0,190
24	334	284	+						0,494	0,497	0,1		0,266	0,284
25	258	303	0	0	±	+++			0,129	0,283			0,029	0,090
26	372	654	+	0	0	+++			0,372	0,455	0,2	0	0,108	0,250
27	213	162	+	+	0	0			0,237	0,129	1	0,1	0,171	0,085
28	523	532	+	+	0	0			0,793	0,580	0,3	0,2	0,624	0,446
29														
30														

Tableau récapitulatif
des conclusions possibles

(IV)

	Degré d'at- teinte hé- patique	Aspect de la courbe		Existence d'une gastrite pro- bable biolo- gique	Conclusion
		Hist.	Arg.		
1	+	Pics 1h30 2h30	plateau	0	pour l'hypothèse
2	+	oscillation ascendant	oscillation très ascen- dant	0	phénomène de Pavlov
3	+	oscillation 0h30 Pics 1h30	très plate	+	pour l'hypothèse
4	+	Pic 1h30 à 2h30	descendante	+	pour l'hypothèse
5	+	plateau descendant	plateau bas ascendant	+	ne vérifie pas l'hypo- thèse
6	0	plateau bas	plateau très bas	+	ne s'inscrit pas contre l'hypothèse
7	+	plateau bas	petit pic à 1 h30	+	contre l'hypothèse mais reflux

8	+	+	pic lh30 2h30 Asc.oscil.	ascendant oscillations	+	pour l'hypothèse Pavlov
9	+	+	plate	plate	0	ne vérifie pas l'hypothèse
10	+	+	descendante	pic lh10 reflux	+	contre l'hypothèse mais reflux
11	+	+	pic lh30	pic plus petit lh50	$\pm$	pour l'hypothèse
12	+	+	pic lh50	plateau oscillations	+	pour l'hypothèse
13	+	+	descendante	descendante	+	ne vérifie pas l'hypothèse
14	+	+	ascendant oscillations	pic lh10-asc. oscillations	+	contre l'hypothèse
15	+	+	ascendant oscillation	ascendant oscillation	+	ne vérifie pas l'hypothèse Pavlov
16	+	+	petit pic descendant	plateau descendant	0	pour l'hypothèse
17	0	0	haute descendante	oscillation ascendant	+	ne s'inscrit pas contre l'hypothèse

Tableau IV (suite)

	Degré d'atteinte hépatique	Aspect de la courbe		Existence d'une gas- trite pro- bable bio- logique	Conclusion
		Hist.	Arg.		
18	+	oscilla- tion	un peu ascen- dant oscillation	+	ne vérifie pas l'hypo- thèse
19	+	plateau	plateau un peu plus haut	+	ne vérifie pas l'hypo- thèse
20	0	asc.vers la fin oscil.	asc.vers la fin - oscil- lation	+	ne s'inscrit pas contre Pavlov
21	+	pic large lh30-oscil.	pic large lh50 - oscil.	$\pm$	ne vérifie pas l'hypo- thèse
22	+	oscillation	pic important reflux	+	contre l'hypothèse mais reflux
23	+	pic large lh30-oscil.	pic 50' descendant	+	pour l'hypothèse
24	+	oscillation ascendante	oscillation plus ascend.	+	ne vérifie pas l'hypo- thèse Pavlov

25	+	descendante	plateau oscillation	+	ne vérifie pas l'hypo- thèse
26	+	+ pic lh10	oscillation haute	+	pour l'hypothèse
27	+	+ pic lh30 oscilla- tions ++	pic+petit oscilla- tions +	+	pour l'hypothèse
28	+	+ pic lh50	plateau ascendant	+	pour l'hypothèse
29					
30					

CLASSIFICATION de sujets selon l'atteinte HEPATIQUE

En considérant les éléments apportés par la clinique et par les examens complémentaires nous avons divisé notre matériel d'étude en 4 groupes selon le degré d'atteinte hépatique :

- 0 : pas d'atteinte hépatique tant clinique que paraclinique (6-17-20)
- + : atteinte hépatique modérée avec une seule anomalie (clinique ou biologique)
(5-12-13-15-29-21-22-25-28)
- ++ : atteinte hépatique plus importante avec deux (ou plus de deux) anomalies tant clinique que biologique. C'est la majorité des cas. (1-2-3-4-8-9-10-11-14-16-18-23-24-26-27).
- +++ : cirrhose confirmée (7)

Des remarques peuvent être faites à propos de cette classification.

Le test au thymol de Mac Lagan est une épreuve infidèle. Nous voyons en effet que dans le cas de cirrhose prouvée par ponction biopsie hépatique (P.B.F.) ce test est égal à 4 U.V.

Le taux de prothrombine s'est révélé normal dans 7 cas (1-2-3-8-20-22-27).

Dans la majorité des autres cas il s'est trouvé perturbé mais de façon peu significative.

Dans 7 cas seulement il est inférieur ou égal à 85 p.cent (4-5-7-16-18-23-26).

Cette constatation met bien en valeur le fait que le complexe prothrombique n'est atteint

que dans les insuffisances hépatiques évoluées.

Le taux de billirubine s'est révélé augmenté dans 6 cas (1-4-7-9-10-16) mais toujours de façon modérée et habituellement mixte.

Il est normal dans d'autres cas où l'atteinte hépatique est plus importante et dans le cas 11 où il existe un subictère il n'est qu'à 12 mg.

Il existe parfois des divergences entre l'épreuve à la B.S.P. et la P.B.F. En effet :

Dans l'observation 3 la P.B.F. a montré un foie sub-normal alors que la B.S.P. est à 76 p.cent - 36 p.cent.

Dans l'observation 8 la B.S.P. est pratiquement normale mais il existe déjà une sclérose à la P.B.F.

Le taux du cholestérol total est de peu de valeur dans une étude fine de la fonction hépatique. En effet, sa valeur est normale chez un sujet cirrhotique (prouvé par P.B.F. - obs.7), et elle est faible dans l'observation 13 où le foie est sub-normal.

La vitesse de sédimentation est accélérée d'une façon modérée mais nette dans la plupart des cas où le test de Mac Lagan s'est révélé perturbé (2-4-8-12-27) sauf dans l'observation 29.

Il faut noter aussi que des V.S. ont été trouvées souvent accélérées sans autre perturbation clinique ou biologique évidente.

Il y a eu seulement 9 P.B.F. pratiquées. Nous avons trouvé une seule cirrhose (avec nodule de régénération) (7). Dans ce cas seule la B.S.P. est franchement perturbée.

C'est insister sur la sensibilité de cette épreuve et sur la valeur diagnostic de la P.B.F. Les autres P.B.F. ont révélé :

- . une stéatase simple (4-11) plus ou moins importante
- . une sclérose simple (8)
- . ou les deux associées (mais sans nodules de régénération) (10-12)

Dans deux cas les prélèvements ont ramené des foies sub-normaux (3-13).

RESULTATS

-:-

L'étude de la sécrétion de nos 28 observations (dans l'observation 9 il a été fait par erreur une étude des concentrations et non des débits, le volume n'ayant pas été mesuré) permet d'emblée de retirer certains faits.

1 - Il existe pour tous les sujets une sécrétion globale importante. Celle-ci en 2 h 30 varie entre 182 et 738 cc, et ce, tant pour le tubage après arginine que pour le tubage après histidine.

2 - Il existe dans 15 cas (2-3-8-12-14-15-18-20-21-22-23-24-25-26-27) des oscillations dans le débit sécrétoire acide. Ceci nous paraît avoir été attribué à un artefact du tubage. En effet la sonde reste parfois collée à la muqueuse gastrique et prélève peu de suc gastrique. En la mobilisant elle tombe sur des lacs de sécrétion d'autant plus importants qu'ils n'ont pas été prélevés dans la tranche de temps précédente, d'où ces oscillations. Dans certains cas l'existence de ces oscillations rend difficile l'interprétation des courbes et en particulier l'appréciation des pics de sécrétion.

3 - Nous n'avons pu trouver de relations entre le tabagisme et son importance et le type de sécrétion gastrique.

4 - Il existe dans 10 cas (2-5-8-14-15-17-18-20-24-28) une sécrétion ascendante (pour l'une des deux courbes ou pour les deux).

On peut expliquer un tel phénomène en faisant intervenir un phénomène de Pavlov.

En effet le tubage commence à 9 h et se termine vers 11 h 30. Le déjeuner se prend effectivement à 11 h 30 et les sujets assistent vers la fin de leur tubage à la mise de leur couvert sur la table.

On peut penser qu'ils ont une réactivité vagale plus importante que ceux qui ont un plateau descendant.

D'ailleurs 4 de ces dix cas ont une activité protéolytique plus marquée qu'ailleurs (2-8-14-15).

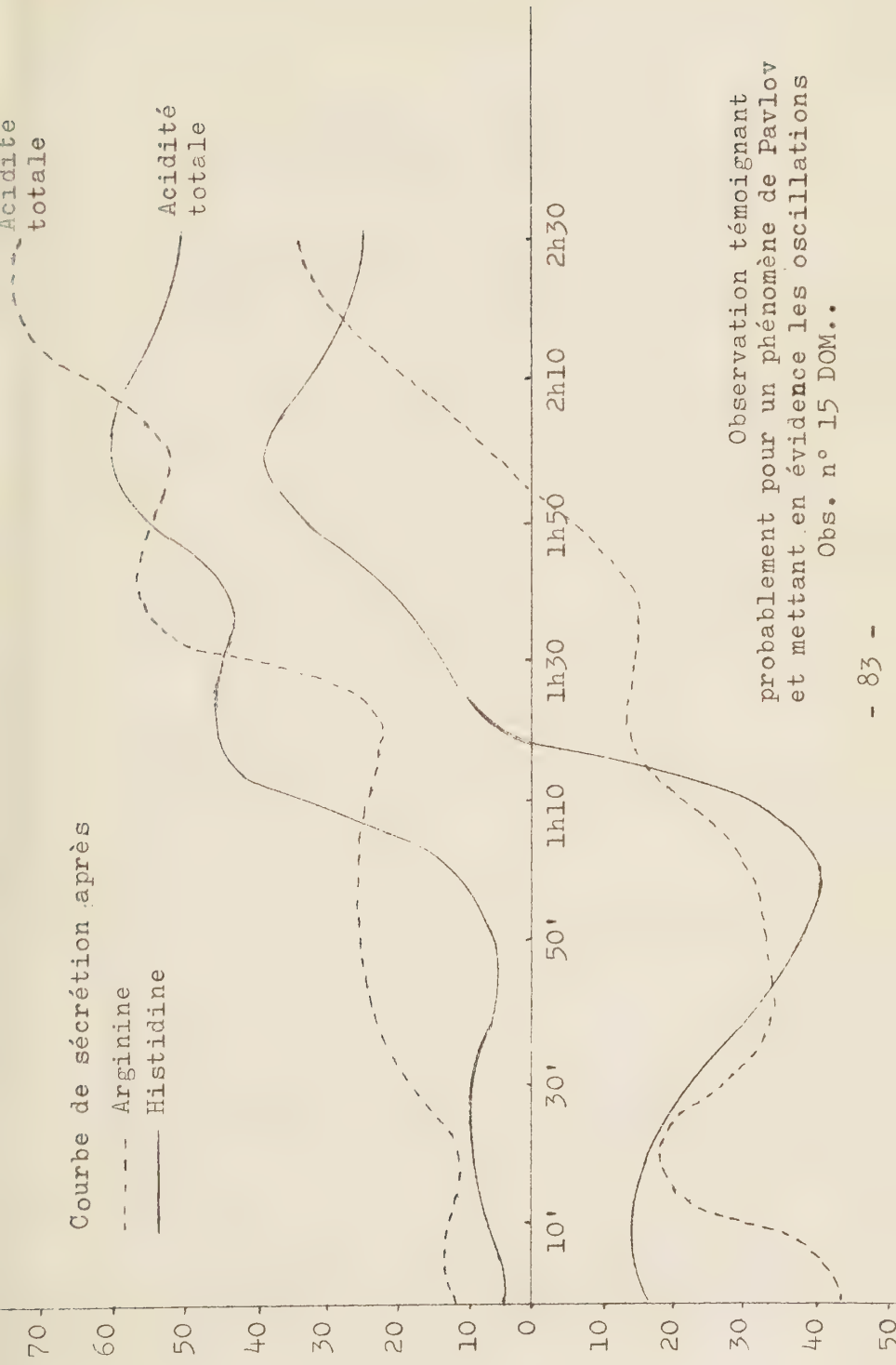
Mais cette activité protéolytique est faible ou nulle dans les autres courbes qui sont pourtant ascendantes et elle se retrouve dans des courbes qui ne le sont pas.

Quoi qu'il en soit ce pouvoir protéolytique ne dépasse jamais 5 mm de blanc d'oeuf coagulé en tube de Mett (normalement 12 mm).

5 - Peut-on reconnaître l'existence d'une gastrite par l'étude de nos tubages.

Nous avons vu que la gastrite peut être affirmée lorsqu'il existe une des anomalies suivantes après stimulation histaminique (cf. page 36).

- sécrétion inférieur à 150 cc
- hypochlorhydrie de concentration ou anachlorhydrie
- débit chlorhydrique inférieur à 7 mEq en 2h



Observation témoinant
probablement pour un phénomène de Pavlov
et mettant en évidence les oscillations
Obs. n° 15 DOM..

- augmentation du pouvoir tampon
- liquide ombré dans plus de 3 échantillons
- reflux des sels biliaires dans plus de 3 échantillons.

- La majorité de nos tubages ont une sécrétion en 2 h égale ou supérieure à 150 cc.

- Il existe très souvent une hypochlorhydrie de concentration ou une anachlorhydrie et le débit d'acidité libre est souvent nul ou quasi nul. Mais il semble que ceci ne peut pas nous permettre de conclure à l'existence d'une gastrite. En effet il ne s'agit pas d'une sécrétion stimulée par l'histamine.

Par contre le débit d'acidité libre s'est trouvé dans 4 cas (17-20-22-28) dans les limites normales d'une sécrétion post-histaminique (entre 9 et 22 mEq/l).

Ici aussi on ne peut prétendre qu'il s'agit d'un effet de l'histamine libérée à partir de l'histidine d'autant que ces chiffres se retrouvent pour les sécrétions après arginine.

L'idéal aurait été de faire un tubage "classique" post-histaminique pour reconnaître l'existence de cette gastrite mais nous avons vu les raisons qui nous ont empêché de le réaliser.

L'augmentation importante du pouvoir tampon a été trouvée 9 fois (3-5-6-7-10-12-13-18-19). Ce pouvoir tampon n'a pas été calculé mais apprécié sur la courbe.

Il existe parfois des pics d'alcalinité correspondant soit à un reflux biliaire soit à une souillure par le sang.

Dans 20 cas sur 28 il existe soit une couleur ambrée dans plus de 3 échantillons soit un reflux dans plus de trois échantillons.

C'est en définitive ces deux derniers éléments (avec l'augmentation du pouvoir tampon) qui nous ont permis de conclure à l'existence d'une gastrite.

Ce qui fait en tout 22 cas de gastrite probable, soit 78,5 p.cent.

Ce chiffre est plus important que celui donné par la littérature (67 p.cent de gastrite "biologique" chez le dyspeptique alcoolique) d'autant que nos sujets d'étude ne sont pas pour la plupart des dyspeptiques. Ceci tient probablement au fait qu'il ne s'agit pas d'une sécrétion stimulée.

A noter que nous avons trouvé des liquides gastriques plus ou moins verts avec une réaction de Gmelin négative (nous n'avons pas trouvé d'explication à ce fait).

A côté de ces constatations d'ordre général concernant ces tubages, quelles conclusions tirer de cette étude pour étayer notre hypothèse ?

Les débits d'acidité totale, sur lesquels nous nous sommes basés sont très variables. Ils vont de 0,826 g en 2 h (soit 23 mEq) à une valeur presque nulle (0,010 g) pour une sécrétion encore importante sans qu'il y ait pour autant de reflux ni d'infestation par le sang (pouvoir tampon élevé).

Chez un même sujet le débit d'A.T. après histidine est souvent équivalent au débit d'A.T. après arginine.

Il n'existe en fait de différence que dans

l'aspect des courbes.

1 - Il existe 11 cas sur 28 dont l'étude simultanée des deux courbes de sécrétion montre une augmentation plus ou moins importante de la sécrétion après ingestion d'histidine (1-3-4-8-11-12-16-23-26-27-28) par rapport à l'autre courbe. Et ce entre 1 heure et 2h30, c'est-à-dire entre 3 h et 4 h 30 après l'ingestion d'histidine.

Ceci plaide en faveur d'une origine iléo-colique de l'histamine (provenant de l'histidine exogène) non inactivée par le foie insuffisant.

Ces 11 observations vérifient donc l'hypothèse de travail d'autant qu'il existe chez ces sujets une insuffisance hépatique appréciée à 2 ou 3 croix (sauf l'obs.28).

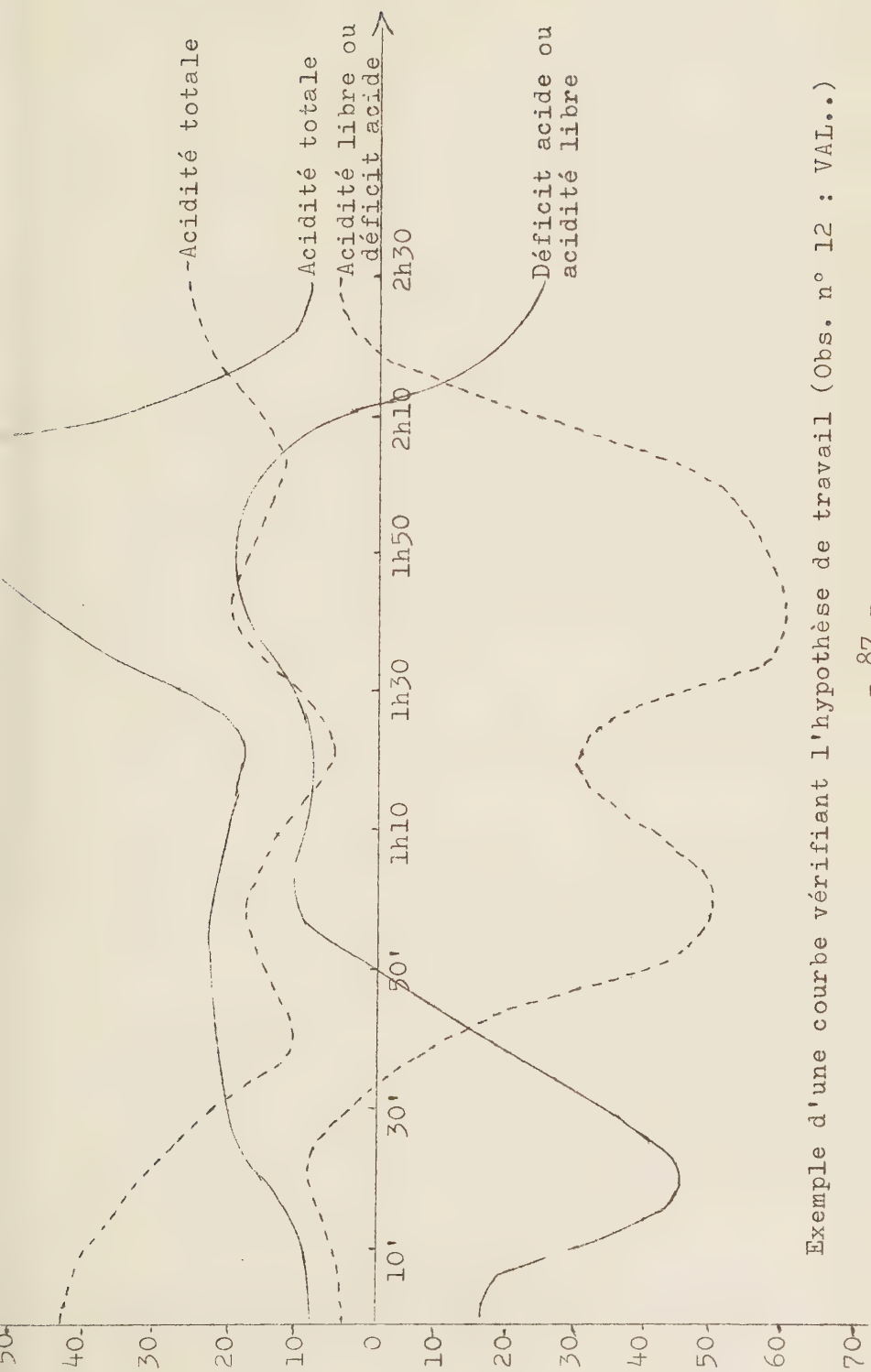
Par ailleurs, les 3 cas qui n'ont aucune atteinte hépatique (6-17-20) ont une courbe de sécrétion après histidine parallèle à la sécrétion après arginine.

Ainsi 14 cas (sur 28) paraissent confirmer l'hypothèse de notre travail.

Mais ceci ne peut nous autoriser à considérer cette hypothèse comme exacte vu les critiques que soulève tout travail expérimental et que nous allons essayer d'analyser.

I - Les cas où l'insuffisance hépatique est appréciée à deux croix sont plus fréquents que les cas où l'hypothèse se vérifie, n'excluant pas ainsi la coïncidence.

Ainsi les cas 2-9-18-24 présentent des plateaux de sécrétion parallèle après histidine et après arginine malgré une atteinte hépatique appréciée à deux croix.



Exemple d'une courbe vérifiant l'hypothèse de travail (Obs. n° 12 : VAL..)

2 - Les cas 5-13-15-19-21-25 ont une atteinte hépatique appréciée à une croix. Leur courbe de sécrétion après arginine et après histidine sont parallèles.

Il est probable que cette atteinte hépatique modérée laisse en place assez de parenchyme fonctionnel pour permettre au foie une importante fonction de détoxication. Et l'on peut justement penser que ces observations ne s'inscrivent pas contre l'hypothèse étudiée.

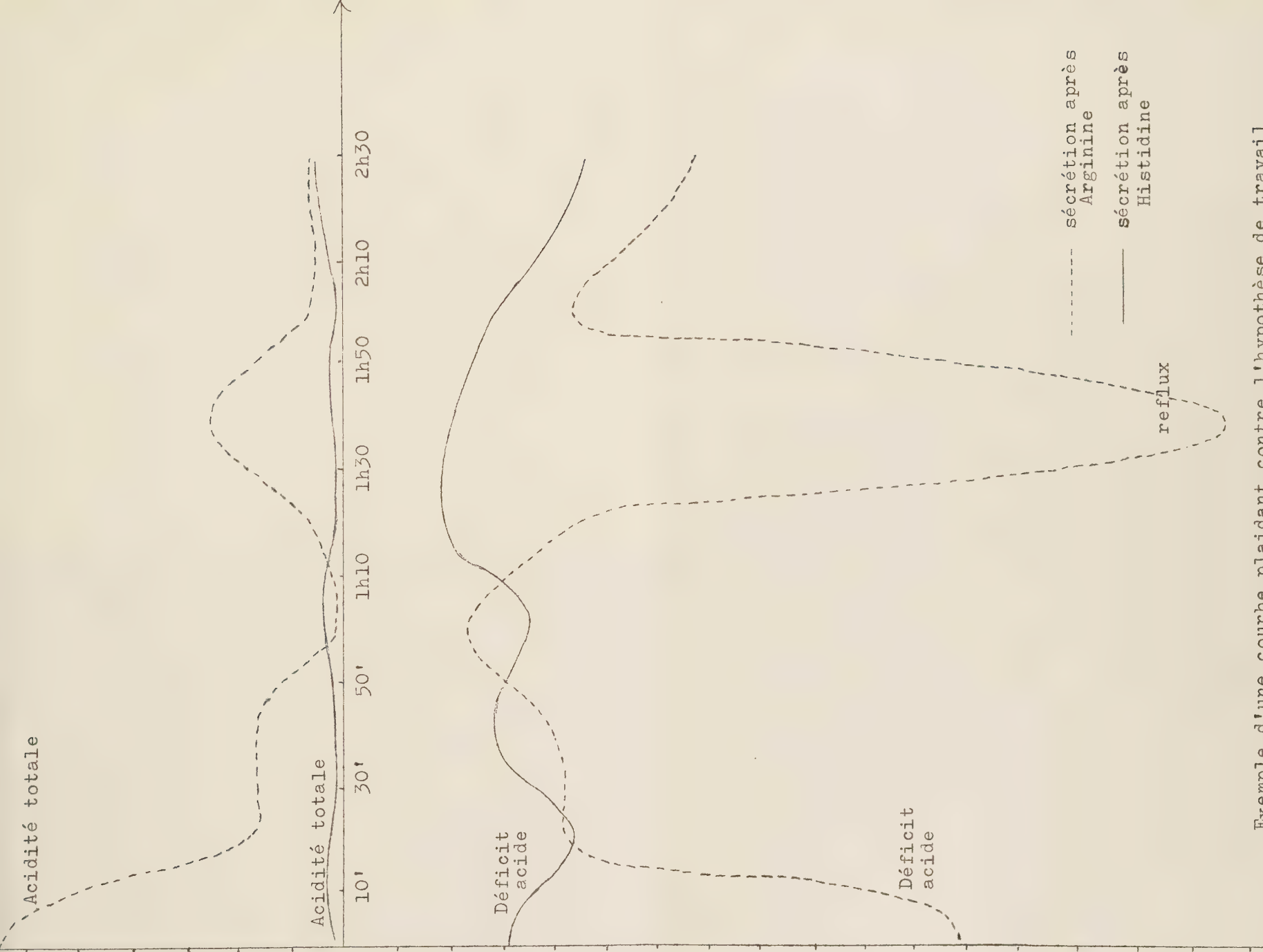
3 - Mais contre cette même hypothèse plaident les observations 7-10-14 (Insuffisance hépatique appréciée à 2 croix) et l'observation 22 (I.H. appréciée à 1 croix). En effet les courbes de sécrétion après arginine dessinent des pics plus importants qu'après histidine (et ce entre 1 h 10 et 1 h 50).

Faut-il faire intervenir pour expliquer un tel phénomène les fluctuations de tubage dont nous avons parlé au paragraphe précédent ?

Faut-il faire intervenir des facteurs psychiques ou sensoriels pouvant modifier la réactivité des cellules pariétales à certaines heures, l'hypersécrétion constatée n'étant donc qu'en partie des facteurs humoraux.

Faut-il faire jouer un rôle également aux variations de la flore intestinale dont l'intervention est certaine dans le métabolisme de dégradation de l'histidine autant que dans celui de l'arginine ? Seule serait valable une expérimentation pratiquée le même jour ce qui est irréalisable.

En fait dans les observations 7-10-22 il existe un reflux important et brutal dans le tubage après arginine qui fausse probablement



Exemple d'une courbe plaidant contre l'hypothèse de travail
Obs. n° 7 - GAN..

le calcul du débit d'acidité total. Et dans l'observation 14 il existe des oscillations.

- En conclusion sur 28 dossiers exploitables
- 14 sont en faveur de l'hypothèse de travail (1-3-4-8-11-12-16-23-26-27-28/6-17-20)
 - 6 ne sont pas contre cette même hypothèse (5-13-15-19-21-26) en raison de la modestie de l'atteinte hépatique.
 - 4 s'inscrivent contre cette hypothèse (7-10-14-22)
 - 4 restent sans conclusion possible (2-9-18-24).

Ainsi de tels chiffres semblent confirmer l'hypothèse selon laquelle l'histidine serait dégradée en histamine dans la région iléo-colique ; cette dernière pouvant venir stimuler en retour la sécrétion gastrique chez l'insuffisant hépatique.

Mais si nous voulons tenir compte également du nombre restreint d'observations nous ne pouvons qu'en déduire que l'hypothèse du rôle de l'histidine dans la relation cirrhose-ulcère n'est pas encore prouvée même en considérant que nous n'avons expérimenté que sur des sujets dont la défaillance hépatique n'était pas globale.

Ces résultats ne s'opposent pas à notre avis avec les résultats des travaux cités page 52 car dans ce cas il s'agissait de sujets normaux ; ni avec ceux de CLARKE (cf. page 22) car dans ce cas il est probable que le produit sécrétagogue absorbé dans la région duodéno-jéjunale est la gastrine (ou un analogue) dont la sécrétion peut être stimulée par l'ingestion de protéine (et probablement d'A.A) et d'alcool (cf. page 20).

Tout ceci souligne assez la complexité de ce problème.

Il faudrait pour pouvoir conclure reprendre cette étude en utilisant

- un plus grand nombre de sujets
- des sujets en état d'insuffisance hépatique avancée
- des sujets dont l'atteinte hépatique n'est pas éthylique éliminant ainsi le facteur gastritique qui "noie" le tubage par l'importance de la sécrétion alcaline.
- en faisant varier l'heure de début du tubage par rapport à l'ingestion d'histidine ou d'arginine (voire d'un autre acide aminé) pour ne pas méconnaître une réaction gastrique plus précoce (en rapport avec la libération de gastrine) ou plus tardive.
- en utilisant comme autre contre-épreuve l'administration d'histamine
- en dosant surtout l'histaminémie sanguine pendant le tubage.

Si une telle hypothèse s'avérait exacte
quelles conséquences thérapeutiques pourrait-on
en tirer :

Faudrait-il, si on le pouvait, enlever de l'alimentation du cirrhotique l'histidine alimentaire ?

Nous ne le pensons pas.

En effet l'histidine est un acide aminé important et on l'a prescrit comme anti-anémique et comme anti-ulcéreux.

Par ailleurs nous ne pensons pas que c'est cette éventuelle hypersécrétion acide qui est responsable de l'augmentation de la fréquence des ulcères gastro-duodénaux chez le cirrhotique.

En effet cette hyperactivité est souvent modérée (au moins dans nos observations) et tamponnée par une grosse sécrétion alcaline.

En fait ces ulcères nous semblent plutôt en rapport avec le mauvais état trophique de la muqueuse gastrique dû à la cirrhose, aux carences que celle-ci entraîne (en particulier en acide folique) et peut-être à la gastrite éthylique.

Cette hyperacidité constitue probablement un facteur aggravant d'autant qu'elle peut être due à une augmentation de l'activité gastrinique (non étudiée dans ce travail).

D'un autre côté on peut se demander si l'administration d'histidine ne serait pas intéressante pour stimuler la sécrétion acide chez tous ces gastritiques où elle est très basse.

Ceci ne nous semble pas souhaitable car :

- . outre le risque ulcérigène toujours possible
- . on se heurte à un problème d'horaire car il serait souhaitable de faire coïncider cette hypersécrétion avec une prise alimentaire et l'on connaît la variabilité de la durée du transit intestinal.
- . la majorité de ces sujets ne se plaint pas de troubles gastriques
- . il serait plus sûr et plus facile d'administrer un acidifiant gastrique voire de la pepsine si cela est nécessaire.

Pour conclure on pourrait méditer sur la variabilité des "modes" thérapeutiques, en l'occurrence en ce qui concerne l'ulcère gastroduodénal où l'on a utilisé de l'histamine à petite dose pour son traitement (54).

CONCLUSIONS

-:-

Si la fréquence de l'association cirrrose-ulcère gastrique dépasse, selon l'avis général, les limites de la simple coïncidence, cette étude montre les difficultés d'en saisir le mécanisme.

Il est certain que l'on ne peut donner à l'ulcère le rôle prééminent car l'apparition de cirrrose chez l'ulcéreux est relativement faible et c'est donc dans l'atteinte hépatique qu'il faut rechercher la cause de l'ulcération gastrique lorsque les deux existent.

Parmi les hypothèses sans nombre que l'on peut soulever, le rôle de l'histamine, soupçonné par certains, ne peut encore être affirmé, mais cependant, la mesure de la sécrétion gastrique chez les éthyliques aux fonctions hépatiques plus ou moins déficientes, après l'absorption d'histidine et, dans la contre épreuve, après absorption d'arginine, pour éliminer le rôle éventuel sécrétagogue de la sonde et du stress psychique, permet de relever quelques données :

1) L'ingestion d'histidine provoque chez les sujets à foie altéré, un pic d'hypersécrétion gastrique.

Cette hypersécrétion est parfois émaillée d'oscillations que l'on peut rattacher aux dé-

fectuosités du tubage plus qu'à une oscillation sécrétoire vraie.

2) L'acidité libre du liquide ainsi sécrété reste habituellement très faible, fait corroborant l'hypoacidité gastrique constatée par divers auteurs chez les cirrhotiques, et ceci ne permet pas de retenir le rôle de l'hyperacidité histaminique provoquée dans la genèse de l'ulcère cirrhotique.

3) Le pouvoir protéolytique de ce même liquide gastrique reste bas.

4) L'augmentation sécrétoire peut être imputée à l'histamine provenant de la dégradation de l'histidine puisque nous ne retrouvons pas cette hypersécrétion dans les mêmes conditions d'expérience, après absorption, d'arginine. Mais, pour l'affirmer, d'autres contre-épreuves s'imposeront pour éliminer les divers facteurs qui peuvent intervenir.

De ces constatations ne peut se dégager aucune conclusion valable permettant d'éclaircir le problème des relations cirrhose-ulcère.

L'hypothèse du rôle de l'histamine reste séduisante. Notre expérimentation permet, non de lui accorder crédit, mais tout au moins de ne pas rejeter son intervention.

Mais, même si l'histaminémie s'avérait constamment élevée chez le cirrhotique, ce qui resterait à prouver, trop de facteurs interfèrent, parmi lesquels s'inscrivent le rôle de la gastrine, de l'allergie, des processus microbiens intestinaux dégradant les acides aminés, des hypovitaminoses, de la trophicité

des muqueuses, de la fragilité capillaire, de la carence en acide folique, pour qu'on puisse la considérer comme le seul maillon intermédiaire reliant la cirrhose et l'ulcère gastrique.

-:~

Vu :

Le Président :

Signé : A. CORNET

Vu :

Le Doyen Honoraire,
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine,

Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - Revue du Praticien - mars 1968.
- 2 - Intérêt pratique du chimisme gastrique dans la maladie ulcéreuse par M. RACLAIL, BONNET-EYMARD, GROSLAMBERT, CHAMBAZ.
- 3 - Les protéines du suc normal et pathologique par HIRSCH Marie, M. CONTE, P. BURTIN. Revue Française d'étude clinique et biologique nov.1965 - vol.X - n°9.
- 4 - La sécrétion gastrique, l'orientation actuelle de ses méthodes d'études, par BERNADES. Revue du Praticien, avril 1965.
- 5 - Notion de masse cellulaire fundique. Revue du Praticien, mars 1968.
- 6 - Le repas d'Ewald et épreuve à l'histamine. Résultats comparatifs. Choisy - Arch. Mal. App.Digest. 1921, vol. 21, n°4, p.455.
- 7 - L'épreuve à l'histamine dans l'exploration fonctionnelle de l'estomac. L.D. REGNIER Thèse Bordeaux 1926-1927.
- 8 - J.L. PANOT, Ch. DEBRAY, C. RICHET Le concours médical, 11 juil.1943, n°28, p.557 et la Presse Médicale 22 janv.1944, n°2, p.24.

- 9 - CACHERA -
Le bulletin médical n°12 - 25 juin
1943, p.150.
- 10 - Les ulcères gastriques et duodénaux dans
les statistiques d'autopsie.
Dtsch-Zschr-Werдамngskl 1965 T.25 n°3,
p.97-111.
- 11 - Les techniques d'études de la sécrétion
gastrique. Recueil Analyse, expression des
résultats. J. VATIER et DUBRASQUET
Revue du Praticien, mars 68.
- 12 - Bases physiopathologiques pour une chi-
rurgie élektive dans le traitement de
l'ulcère. P. STEFANINI, V. SPERANZA,
N. BASSO (Roma).
Arch. Mal. de l'App. Digestif.
- 13 - Dosage de l'acidité du suc gastrique.
J.J. BERNIER
Arch. Mal. App. Digest. Paris 56 - 1967 -
n°1-2 - pp.79-82.
- 14 - Intérêt pratique du chimisme gastrique
dans la maladie ulcéreuse. A propos de
153 cas. RACHAIL, BONNET, GROSLAMBERT
et CHAMBAZ.
- 15 - L'exploration fonctionnelle de l'estomac.
Méthode d'appréciation de l'estomac acide
et de l'estomac alcalin. LAMBLING-BERNIER.
Arch. Mal. App. Digest. 1960-49 (1073-1102).
- 16 - Etude de la corrélation "acide-pepsine"
sur le suc gastrique humain (K_{26}) son in-
térêt pour l'analyse des mécanismes de
commande sécrétoire par Mr. BONFILS,
M. DUBROSQUET, VATIN, LORTAT-JACOB; LERVIN.
Soc. Nat. Fr. de G.E. séance du 10.10.66.

- 17 - Syndrome de Zollinger-Ellison associé à une tumeur de la loge hypophysaire. Intérêt pratique de la recherche du P.S.U. BRICAIRE, COURJARRET, FERRIER - Soc. Médicale des Hôp. de Paris 117. année n°9 - 17 et 24.6.1966.
- 18 - La fonction sécrétoire de l'estomac à l'état normal et pathologique par BONFILS et M. MIGNES.
Revue du Praticien, mars 1968.
- 19 - Sécrétion gastrique de base et après histalog dans les contrôles et chez les malades atteints d'ulcère ou de K. GROSSMANN, KIRSNER, FORD, GILLEPSIE
Gastro-Entérology T.45, 1963, pp.14-20.
- 20 - Corrélation entre la sécrétion gastrique de base et l'activité de la maladie ulcéreuse.
The Am. Journ. of Digest. Disease.
(Nlle série), vol.6, n°8; août 1961, pp.784-789.
- 21 - Etude de la sécrétion gastrique après stimulation histaminique "augmentée" chez les sujets témoins et ulcéreux par M.M. De La PIERRE, GABASIO, BRUNO (Turin)
Arch. Fr. Mal. App. Digest. 1967, 56, n°12 pp.1209-1210.
- 22 - Analyse statistique des données concernant la sécrétion gastrique chez les sujets normaux et les ulcéreux duodénaux après stimulation maxima à l'histamine.
The Amer. Journal of digestive disease
(Nlle série), vol.9, n°10, oct. 1964, pp.669-681).

- 23 - Etude corrélatrice entre l'acidimétrie
gastrique (méthode de LAMBLING) et la mé-
thode de l'histamine maxima (KAY) et la
biopsie gastrique.
La Pensa medica Argentina, août 1965,
vol. 52, n°23, p.1661-1665.
- 24 - Comparaison entre l'histalog et l'histami-
ne comme stimulants de la sécrétion gas-
trique chez l'homme.
London, G. Enterology T.50, pp.653-656
(Arch. Fr. Mal. App. Digest. T.55, n°11
nov. 1966).
- 25 - L'action de la gastrine II sur la sécré-
tion gastrique de l'homme. Comparaison
entre la réponse sécrétoire "maxima" à
la gastrine II et à l'histamine.
MAKLOUF, Mac MANUS et CARD.
The Lancet vol. 2, 1964, n°7357, p.485-489.
- 26 - Contribution à l'étude de l'influence de
l'alcoolisme sur le chimisme gastrique.
VILOTTE J. GEORGES, Thèse 906.
- 27 - Etude statistique de la sécrétion gastri-
que stimulée par l'histamine dans l'ulcère
gastro-duodénal par M.M. LAMBERT et
F. MARTIN.
Arch. Fr. de Mal. App. Digest. Paris, 55,
1966, n°1-2, p.45 à 61.
- 28 - Recherches récentes sur la sécrétion
gastrique. GUERRE 1963, Semaine des Hôpi-
taux, 10-20 juil. 1963.
- 29 - IMAO. et stimulation par la Réserpine de
la sécrétion gastrique humaine.
R. LAMBERT, F. MARTIN et A. MALBERG.
Rev. Franç. d'Et. Clin. et Biol.
mai 1964 - vol. IX, n°5.

- 30 - Importance diagnostique et thérapeutique des études sur la sécrétion gastrique au cours de l'ulcère gastro-duodénal (VARO). La revue de Médecine, octobre 1966.
- 31 - La sécrétion acide dans l'ulcère gastrique et duodénal par M.M. MARTIN et R.LAMBERT. Arch. Mal. App. Digest. et Nutrition, Paris 54-1965 p.919-934.
- 32 - La phase pré-ulcéreuse de la maladie ulcéreuse. O. FODOR, G. ALDER, D.DUMISTASCO, S. POPESCO. Arch. Mal. App. Digest. et Nutrition, t.51, n°12 - déc. 62.
- 33 - Les variations de l'acidité gastrique et particulièrement de la sécrétion acide et de la sécrétion alcaline primaire de l'estomac au cours des gastrites (LAMBLING et BERNIER). Arch. Mal. App. Digest. T.52, n°1-2, janv.fév. 1963.
- 34 - Diagnostic biologique de la gastrite, Etude de la sécrétion acide et alcaline de l'estomac (LAMBLING et BERNIER). S.N.F. de G.E. Séance du 12 nov. 1962.
- 35 - L'action de l'alcool ou la muqueuse gastrique. La propriété hygnoscopique et deshydratante par M.M. BERNARD, A.DELATRE, P. LAMELIN (Lille). Soc. Nat. de G.E. séance du 9 déc. 1963, p.128-131. cité dans Arch. des Mal. de l'App.Digest. et de la Nutrition, T.53, n°1-2, janv. fév. 1961.
- 36 - Signification du contenu histaminique des boissons alcooliques. STYLER (H.R.). J. Allergy 43.3.1969, p.160.

- 37 - Les lésions ulcéreuses gastriques au cours des cirrhoses en dehors de tout traitement cortisonique (ulcère chronique type Cruveillier et ulcérations aiguës). POTET F. CONTE, MARTIN, CONTE M., LAMBLING A. Arch. Mal. App. Digest. Nutrition, 1961, 50 pp.1030-1049 in Semaine des Hôp., 38e A. n°20.
- 38 - Les effets d'une hépatopathie expérimentale et de l'hypertension portale sur la sécrétion acide de l'estomac (Surgery, Gynecology and obstetrics) janv. 1966, vol. 122, n°1, p.19-27, in Arch. Fr. Mal. App. Digest. T.55, n°9, sept. 1966.
- 39 - L'estomac du cirrhotique. RUAUX, Thèse 1939.
- 40 - L'estomac des cirrhoses. H. FRAISSE, A. BARIL, J.P. ETAIX, C. JANISSON. J. Med. Lyon 1968, 49, n°1139, p.455-478 in Semaine des Hôpitaux n°52-53, 10-20 sept. 1968.
- 41 - Analyse du symposium sur l'ulcère gastrique de l'American Journal of Medecine par J. THIROLOIX. G. M. de France I.IV.61.
- 42 - Compte-rendu de la S.N.F. de G.E. séance du 8.II.65 - L'estomac des cirrhoses par M.L. JUSTIN-BESANCON, LAMOTTE-BARILLON, M. GRIVAUX, J. GUERRE, Ph. DELAVIERRE. Extrait de la Semaine des Hôpitaux 41, année n°26, 20 avril 1965.
- 43 - La gastro entérologie en 1964. DUPUY. Revue du praticien, avril 1965.
- 44 - Tests hépatiques chez les malades atteints d'ulcère gastro-duodéal par YAMACTO et coll. The Tokohu Journal of Experimental Medecine, déc.1966, vol.90, n°X,p.355-361.

- 45 - Insuffisance hépatique et ulcère dans la
Revue de Médecine n°16, oct.66, p.798.
- 46 - Association ulcère gastro-duodéal et hy-
pertension portale.
Analyse dans Arch. Mal. de l'App.digestif,
janv. fév. 63.
- 47 - Recherches récentes sur les actions exer-
cées dans l'organisme par des doses mini-
mes de quelques bases azotées. HAZARD.
Revue de Pathologie comparée - janv.1937,
p.68.
- 48 - Les enzymes en thérapeutique. L'histaminase
par G. FLORENT. Pharmacie, Produits phar-
maceutiques, vol.2, n°3, mars 1944, p.54.
- 49 - Revue Française d'études cliniques et
biologiques. Fév.1956, vol.1, n°2.
- 50 - Biochimie Médicale par P. BOULANGER,
J. POLONOVSKI, F. TRYEAU, P. MANDEL
et G. BISERTE (Fascicule II, p.236 et
suivante).
- 51 - Action des hormones cortico-surrénaliennes
sur le métabolisme de l'histamine endogène.
B.W. HALPERN et Monqieur BRIOT.
- 52 - Comportement de l'histaminémie en période
post-prandiale.
Arch. It. des Mal. de l'app.digest. 1964,
vol. 31, fasc.2, p.107-118.
in Arch. Fr. Mal. de l'App.digest.
janv.févr. 1966.
- 53 - Les enquêtes par interrogatoire permettent-
elles de déterminer la fréquence de l'étiolo-
gie alcoolique des cirrhoses du foie ?
M. PEQUIGNOT, La Semaine des Hôpitaux 39°A
n°11, 26 fév.1963.

- 54 - Les tests de floculation dans l'exploration fonctionnelle hépatique courante par M. DEPARIS et Ph. AUZEPUY.
G.M. de France 2.III, 63.
Strasbourg Médical 1939, 2 janv. p.2.
- 55 - L'exploration fonctionnelle hépatique au cours des cirrhoses communes chez l'adulte (J.P. BENHAMOU et R. FAUVERT.) Revue du Praticien, T.XII, n°10 bis, 7 avril 1963, p.1221-1232.

